

**HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN UND BEEINFLUSSUNG
RESPIRATORISCHER UND METABOLISCHER FUNKTIONEN
DER LUNGE DURCH HERZCHIRURGISCHE
EINGRIFFE MIT EXTRAKORPORALER
ZIRKULATION**

WILFRIED WÜST

~~1973~~

Disbui. München

1988



Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Klaus Peter

HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN UND BEEINFLUSSUNG
RESPIRATORISCHER UND METABOLISCHER FUNKTIONEN DER LUNGE
DURCH HERZCHIRURGISCHE EINGRIFFE MIT
EXTRAKORPORALER ZIRKULATION

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilfried Wüst
aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:Priv.-Doz. Dr.med. W. Franke.....

Mitberichterstatter:Prof. Dr.med. K. Peter.....

Dekan:Prof. Dr.med. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung:04.02.88.....

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation	1
1.2 Physiologische Grundlagen der ECC	2
1.3 Komplikationen der ECC	3
1.4 ARDS nach extrakorporaler Zirkulation	5
1.5 Einfluß der ECC auf Stoffwechsel und Hämodynamik	6
1.6 Zielsetzung der Untersuchung	7
2. METHODIK	8
2.1 Oxygenatortypen	8
2.2 Durchführung der extrakorporalen Zirkulation	8
2.3 Patientengut	10
2.4 Meßtechnik, Geräte, Analysemethoden	11
3. ERGEBNISSE	14
3.1 Serologische Untersuchungen	14
3.1.1 Kininogen-, ACE- und Gesamt-Eiweiß-Konzentration	14
3.1.2 Korrigierte Proteinkonzentrationen	15
3.2 Arterielle Blutgasanalyse	16
3.2.1 Direkt gemessene Ergebnisse	16
3.2.2 Abgeleitete Daten	18
3.3 Systemische und pulmonale Hämodynamik	19

	Seite
3.3.1 Direkt ermittelte Werte	19
3.3.2 Abgeleitete Daten	20
3.4 Differenzierung nach Oxygenatortyp bzw. Bypasszeit	21
3.5 Tabellen	25
3.6 Abbildungen	39
4. Diskussion	60
4.1 Ätiologie, Pathogenese, funktionelle und morphologische Veränderungen bei ARDS	60
4.2 Blutgasalteration bei ECC: Ursachen und Folgen	64
4.3 Kininogene und ACE: Veränderung nicht-respiratorischer Funktionen der Lunge bei ECC	67
4.4 Einfluß der extrakorporalen Zirkulation auf systemische und pulmonale Hämodynamik	77
4.5 Vergleich von Bubble- und Membran-Oxygenator: Auswirkungen prolongierter Bypasszeit	82
4.6 ARDS nach extrakorporaler Zirkulation - Aktuelle Theorien zur Pathogenese der "postperfusion lung"	85
5. ZUSAMMENFASSUNG	93
6. LITERATURVERZEICHNIS	96
7. DANKSAGUNG	118
8. LEBENSLAUF	119

1. EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation

Herzoperationen werden heute an vielen Zentren als Routineeingriffe mit geringer Morbidität und Mortalität durchgeführt. Stetige Fortschritte in der chirurgischen Technik, die Entwicklung geeigneter Klappenprothesen und Graftmaterialien, Verbesserung der ECC-Technik, Anwendung spezifischer Anästhesieverfahren und die Möglichkeiten der postoperativen Intensivtherapie erlauben heute die operative Korrektur fast aller Herzvitien. Das Altersspektrum der kardiochirurgischen Patienten konnte dabei erweitert, die Häufigkeit schwerer Komplikationen gesenkt werden (77,7).

Die Geschichte der Herzchirurgie begann 1896 mit der operativen Versorgung einer Herzstichverletzung durch REHN; 1925 gelang SOUTTAR die erste geschlossene Kommissurotomie bei einer rheumatischen Mitralstenose, 1945 CRAFFORD und GROSS erstmals die Operation einer angeborenen Aortenisthmusstenose.

Der temporäre Kreislaufstillstand mittels kontrollierter Oberflächenhypothermie eröffnete zwar 1950 die Möglichkeit kurzer Eingriffe am offenen Herzen; doch die eigentliche Ära der modernen Herzchirurgie begann erst 1953 mit der erstmaligen Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine durch GIBBON (77).

Bereits 1812 hatte LEGALLOIS auf die Bedeutung eines - damals utopischen - Kreislaufersatzes hingewiesen:

"If one could substitute for the heart a kind of injection of artificial blood, either naturally or artificially made, one would succeed in maintaining alive

indefinitely any part of the body whatsoever." (152)

Nach dem Versuch, Blut durch Schütteln in einem luftgefüllten Ballon zu oxygenieren (LUDWIG, 1865), und anderen Zwischenstadien entwickelten FREY und GRUBER 1885 die Methode, Blut in Form eines dünnen Films mit Sauerstoff in Kontakt zu bringen, eine Idee, die durch GIBBON 1937 wieder aufgenommen wurde (152).

1.2 Physiologische Grundlagen der ECC

Das Hauptproblem bei der Entwicklung künstlicher Oxygenatoren lag darin, diesen Blutfilm in Annäherung an physiologische Verhältnisse möglichst dünn zu gestalten. In der menschlichen Lunge ermöglicht dieser enge Kontakt zwischen Erythrozyten und Alveolen zusammen mit einer Gasaustauschfläche von ca. 50 bis 200 m² trotz der kurzen Kontaktzeit (0,1 bis 0,8 sec) und einer relativ geringen alveolo-kapillären PO₂-Differenz (ca. 60 mm Hg) eine effiziente Oxygenierung (152, 20).

Da die Dicke des Blutfilms in den Oxygenatoren mit 0,1 bis 0,3 Millimeter immer noch das 20- bis 60-fache der Diffusionsstrecke in der Lunge beträgt und nur ein Bruchteil der Gasaustauschfläche (2 bis 20 m²) zur Verfügung steht, wurde versucht, diese Nachteile durch einen 10-fach höheren PO₂-Gradienten (ca. 600 mm Hg), eine auf 15 bis 30 sec verlängerte Blut-Gas-Kontaktzeit sowie die Produktion einer konstanten Turbulenz im Blut auszugleichen. So kann der durchschnittliche O₂-Bedarf eines erwachsenen Patienten während der Narkose in Höhe von 110 bis 130 ml O₂/m²/min gedeckt werden (152,20).

Da die Diffusion von CO₂ im Oxygenator besser ist als von O₂, wird zur Vermeidung schwerer Hypokapnie und ihrer cerebralen Folgen ein O₂/CO₂-Gemisch (Oxycarbon)

verwendet. (7).

Während eine Einflußsperre bei 30 Grad Celsius nur einen achtminütigen Kreislaufstillstand ermöglicht und selbst bei tiefer Hypothermie von 10 bis 15 Grad Celsius auf höchstens eine Stunde ausgedehnt werden kann ("Drew technique"), ist heute die extrakorporale Zirkulation unter Verwendung eines Oxygenators und einer Pumpe die Methode der Wahl bei offenen Herz- und Gefäßoperationen (152, 20).

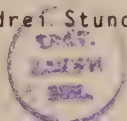
Der Anwendungsbereich der ECC erstreckt sich hierbei auf die totale Korrektur angeborener Herzfehler, Klap-penersatz bei erworbenen Herzvitiën, aortocoronaren By-pass bei KHK sowie den Linksherzbypass für die Resektion von Aneurysmen der Aorta ascendens und des Aortenbogens sowie beim "low-output-syndrome" (91).

1.3 Komplikationen der ECC

Obwohl die Letalität der ECC inzwischen schätzungsweise unter 1 % liegt (7), ist die "frühpostoperative Phase nach herzchirurgischen Eingriffen für den Patienten eine der unstabilsten und deshalb gefährlichsten Perioden im ganzen Krankheitsverlauf" (77).

Temporäre Ausschaltung von Herz- und Lungenfunktion, starke Hypothermie, Störung von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolytgleichgewicht (95) und ein quasi "dissoziierter Schockzustand" (91) mit Entkoppelung des Bohr-Effektes (54) kennzeichnen die gravierenden Umstellungen während der ECC. Abgesehen vom Patientenalter und der präoperativen Herz- und Lungenfunktion gilt die Dauer der ECC und der coronaren Ischämie für den postoperativen Verlauf als entscheidend (77, 45).

Perfusionszeiten über drei Stunden erhöhen das Risiko



postoperativer Komplikationen (57). Hämolyse, Eiweißdenaturation und Thrombozytenschädigung treten vor allem nach dem Einsatz der häufig verwendeten Bubble-Oxygenatoren bei Bypasszeiten von mehr als zwei bis sechs Stunden auf (91, 152).

Renale Komplikationen aufgrund der Hämolyse nach ECC führen in 1 bis 3 % zum Nierenversagen, werden heute allerdings immer seltener (91). Cerebrale Minderperfusion oder Luftembolien aus den Ventrikeln nach Wiedereinsetzen der Herzaktion können zu neurologischen Ausfallerscheinungen von Extremitätenlähmungen bis hin zum organischen Hirnschaden (in ca. 4 %) führen (91).

Während akut-exogene, schwere Psychosen nach ECC heute praktisch nicht mehr beobachtet werden, sind in ca. 50% der Fälle Schlaflosigkeit, Verwirrung und Desorientiertheit Zeichen psychischer Beeinträchtigung. Ca. 20% der Patienten zeigen ein nicht spezifisches Delirium (91).

Als wichtigste Komplikationen erfordern respiratorische und kardiozirkulatorische Probleme nach ECC längere postoperative Überwachung auf einer Intensivstation, wobei in der Herzchirurgie kardiale viel häufiger als pulmonale Ursachen eine verlängerte Beatmungsdauer erforderlich machen (7).

Relativ häufig treten durch Elektrolytverschiebungen bedingte Herzrhythmusstörungen oder ein perioperativer Infarkt (10 % Häufigkeit) auf: Nachblutungen machen in ca. 10 % eine Rethorakotomie erforderlich und können zu einer Perikardtamponade führen. Vor allem nach Aortenklappenersatz und aortocoronaren Bypassoperationen mit nicht-pulsatilem cardiopulmonalem Bypass können durch

Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems periphere Vaskokonstriktion und ausgeprägte arterielle Hypertension 4 bis 6 Stunden persistieren (77, 7, 53, 135).

Das "low-output-syndrome" nach offenen Herzoperationen ist durch niedriges HZV, niedrigen arteriellen Blutdruck, verminderte Urinausscheidung und metabolische Azidose ("forward failure") sowie Erhöhung von ZVD, LVEDP und PCWP ("backward failure") gekennzeichnet und führt zu pulmonaler Kongestion und zum Lungenödem (53, 91).

1.4 ARDS nach extrakorporaler Zirkulation

Damit trägt das Linksherzversagen beim "low-output-syndrome" zu der in den letzten Jahren allerdings immer seltener beobachteten akuten respiratorischen Insuffizienz nach cardiopulmonalem Bypass bei. Unter den Bezeichnungen "Schocklunge", "pump lung", "fluid lung", "postperfusion lung syndrome" wird eine Reihe von Syndromen subsumiert, die das klinische Bild eines ARDS zeigen (81).

Für die Entstehung dieser postoperativen pulmonalen Komplikation wurden u.a. folgende Faktoren verantwortlich gemacht:

- a) Hämodilutionsbedingte Senkung des kolloidosmotischen Druckes (118);
- b) Lungenvenenstauung;
- c) Pulmonale Mikroembolisierung;
- d) Wechsel zwischen hohem PO_2 während des Bypass und hypoxischen Phasen vor und nach Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine;
- e) Niedriger Flow bzw. "low-output-syndrome";
- f) Postoperative Hypervolämie (91, 53).

Durch Mikroatelektasen, Verschluß von Bronchiolen und Alveolarkollaps, Reduktion des Lungenvolumens und Herabsetzung der FRC ist das Ventilations-Perfusions-Verhältnis nach Operationen mit ECC oft gestört; durch Hämodilution mit Störungen des Flüssigkeitsaustausches kommt es zu einer Erhöhung des interstitiellen Flüssigkeitsgehaltes der Lunge (35).

Der Complianceverlust läßt den Anteil der Atemarbeit am Gesamt- O_2 -Verbrauch von 2 bis 3 % auf 10 bis 20 % ansteigen (7, 77). PaO_2 -Abfall, Zunahme der $AaDO_2$, Steigerung der venösen Beimischung von ca. 3 auf 30 % sowie erhöhte Ventilationsdrucke sind Ausdruck der gestörten Lungenfunktion, die auf der Auslösung verschiedener pathologischer Mechanismen durch die ECC beruht (152, 53).

Obwohl das Vollbild der "Perfusionslunge" nach offener Herzchirurgie heute nur noch selten beobachtet wird, machen die Lungenveränderungen nach ECC eine postoperative Unterstützung der Atemfunktion noch relativ häufig notwendig (45).

1.5 Einfluß der ECC auf Stoffwechsel und Hämodynamik

Die "artefizielle Kreislauftsituation" der hypothermen ECC "verursacht im menschlichen Organismus tiefgreifende Veränderungen der Hämodynamik, des Säure-Basen-Status, der O_2 -Transporteigenschaften des Blutes, der Katecholaminfreisetzung sowie der intrazellulären Energiestoffwechselvorgänge" (119).

Neben Beeinflussung des Metabolismus (83, 22), Störungen des Gasaustausches und der Atemmechanik (13), Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (154) sowie systemarteriellen Veränderungen von Blutdruck, Widerstand und Viskosität (52), werden nach Operationen mit der

Herz-Lungen-Maschine auch Reaktionen verschiedener Enzymsysteme beobachtet: u.a. sind die Konzentrationen von Bradykinin (91) und Noradrenalin (101) nach ECC erhöht, von ACE (38) und Kininogen (150) vermindert. Außerdem kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (135), zur Komplement-Aktivierung (17, 56, 10), zur Aggregation von PMN-Leukozyten im Lungengefäßbett (9) und zur Freisetzung lysosomaler Enzyme (51).

1.6 Zielsetzung der Untersuchung

Die Auswirkung der extrakorporalen Zirkulation auf den Gasaustausch, auf systemische und pulmonale Hämodynamik und auf enzymatische Funktionen der Lunge soll im folgenden geprüft und im Zusammenhang mit der möglichen Entstehung eines postoperativen akuten Lungenversagens erörtert werden. Als diagnostische Parameter dienen hierbei die arteriellen Blutgaswerte, Blutdruck und Herzzeitvolumen, pulmonalarterielle bzw. -kapilläre Drucke sowie Änderungen der Kininogen- und ACE-Plasmakonzentrationen.

Der Einfluß des Oxygenatortyps bzw. der Bypasszeit auf die untersuchten Variablen wird in Einzelgruppen des Patientenkollektivs geprüft und aktuelle Theorien zur Pathogenese pulmonaler Komplikationen nach extrakorporaler Zirkulation diskutiert.

2. METHODIK

2.1 Oxygenatortypen

Jede Herz-Lungen-Maschine besteht im Prinzip aus den Grundkomponenten Oxygenator, Pumpe und Wärmeaustauscher. Eine Doppelrollenpumpe befördert das künstlich oxygenierte Blut in die Aorta ascendens des Patienten zurück und erzeugt durch ihren nicht-pulsatilen Flow einen arteriellen Mitteldruck von mindestens 70 bis 80 mm Hg. Abkühlung und Wiedererwärmung des Blutes sind die Funktion des wasserdurchströmten Wärmeaustauschers (7, 91).

Die verwendeten Oxygenatoren lassen sich in drei Grundtypen unterteilen:

Repräsentanten der atraumatischen "thin-film"-Oxygenatoren waren der "Mayo Gibbon stationary screen oxygenator" und der "rotating disc oxygenator". Bei den heute am häufigsten benutzten Bubble-Oxygenatoren ("Temp-trol", "Travenol", "Rygg-Kysgaard") kommt das Gasgemisch direkt mit dem Blut in Kontakt. Da die Oberflächenspannung an der Blut-Gas-Grenzfläche hierbei zu Proteindenaturation und Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile führt, wird bei Risikopatienten oder langer Zeitdauer der ECC der atraumatischere Membranoxygenator vorgezogen, bei dem Blut- und Gasphase durch eine O_2/CO_2 -permeable Membran getrennt sind. Wegen seiner sehr geringen Hämolyserate eignet er sich für Langzeitbypass bis zu 19 Tagen (20, 152, 91).

2.2 Durchführung der extrakorporalen Zirkulation

Vor dem Anschluß der ECC an den Patientenkreislauf wird die Herz-Lungen-Maschine mit ca. zwei bis drei Liter "priming volume" gefüllt; da das früher verwendete Vollblut Ursache vermehrter Hämolyse, Azidose-bedingter Herzinsuffizienz (27) und hoher Mortalität durch Lungen-, Nieren- und Hirnschäden war, finden heute über-

wiegend Elektrolytlösungen Verwendung. Durch die Hämodilution wird ein für die Gewebepерfusion optimaler Hämatokrit von 30 % erreicht.

Nach der Sternotomie werden beide Venae cavae sowie die Aorta ascendens kanüliert, die zur Füllung geöffneten Shuntklemmen an der Maschine geschlossen sowie venöse und arterielle Leitung zur Mischung des Perfusates mit dem Patientenblut geöffnet. Während des zunächst partiellen Herz-Lungen-Bypass bekommt das Herz noch ein Restvolumen aus den Hohlvenen, die ebenfalls noch perfundierten Lungen müssen ventiliert werden.

Bei zunehmender Abkühlung des Herzens und dichtem Verschuß der Venae-cavae-Bändchen beginnt der totale Herz-Lungen-Bypass. Die Lungen werden dabei mit einem Druck von 5 bis 10 cm H₂O gebläht gehalten.

Zum Schutz des nach proximaler Abklemmung der Aorta ischämischen Myokards wird eine Kombination aus lokaler Hypothermie und der Infusion einer eisgekühlten kardioplegischen Lösung eingesetzt. Zur Vermeidung von Gerinnungsstörungen werden das Patientenblut wie das Füllungsvolumen der Maschine heparinisiert (initial 3 mg; weitere Gabe nach Kontrolle des Gerinnungsstatus).

Zwei zusätzliche Pumpen drainieren Kardiotomie und linken Ventrikel in ein Reservoir, dessen Inhalt bei Bedarf ebenso wie das aus den Venae cavae stammende Blut oxygeniert, angewärmt und mikrofiltriert in den Patientenkreislauf zurückgepumpt wird. Die ECC wird bei einer Hypothermie von 26 bis 30° C durchgeführt; als ausreichende Flowrate gelten dabei 2,4 Liter/min/m² Körperoberfläche (152, 91).

Gegen Ende der Operation wird das Blut wieder erwärmt, das Herz entlüftet und ab einer Temperatur von 30 bis 32° C mit 100 Ws defibrilliert; die weitere Erhöhung der Körpertemperatur erfolgt bei partiellem Herz-Lungen-bypass bis zu einer Rektaltemperatur von 34° C. Durch Reduzierung des Flows und zunehmende Transfusion aus der Herz-Lungen-Maschine in die Aorta wird der Füllungsdruck und damit die Auswurfleistung des linken Ventrikels unter Kontrolle des pulmonalarteriellen Druckes gesteigert, bis arterieller Blutdruck und HZV ausreichende Werte erreichen (7, 84).

2.3 Patientengut

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an insgesamt 29 Patienten der Herzchirurgischen Klinik vorgenommen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 56,3 Jahren (42 bis 67 Jahre), die Geschlechtsverteilung war männlich : weiblich 23:6. Körpergröße bzw. -gewicht betrugen im Durchschnitt 169 ± 8 cm bzw. 69 ± 9 kg.

Präoperativ waren folgende Erkrankungen diagnostiziert: Koronare Herzkrankheit ($n = 19$), Mitralklappenstenose ($n = 2$) sowie jeweils ein Patient mit Mitralklappeninsuffizienz, Aortenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Vorhof-Tumor und z.n. Bypassoperation bei KHK. Bei drei Patienten lagen dabei kombinierte Herzfehler bzw. -erkrankungen vor (Mitralklappenstenose + Aortenklappeninsuffizienz; KHK + Aortenklappeninsuffizienz; KHK + Aortenstenose).

Der häufigste operative Eingriff war dementsprechend ein aortocoronarer Bypass ($n = 22$), gefolgt von Aortenklappenersatz ($n = 5$), Mitralklappenersatz ($n = 4$) und Tumorexstirpation ($n = 1$).

Zur Prämedikation wurden am Vorabend des Eingriffs in der Regel 2 mg Rohypnol^R peroral, am Operationstag ca.

60 min präoperativ 1,5 mg Rohypnol^R intramuskular verabreicht.

2.4 Meßtechnik, Geräte, Analysemethoden

Vor Narkoseeinleitung wurde die A. radialis zur direkten Blutdruckmessung und Blutgasanalyse kanüliert sowie ein zentraler Venenkatheter in die V. iugularis interna eingebracht.

Ferner erhielten die Patienten EKG-Ableitung, Ösophagus- und Rektaltemperatursonden, Blasenkatheter und Magensonde. Bei einem Teil der Patienten wurde das Monitoring durch einen Pulmonalis-Katheter erweitert. Dieser von SWAN und GANZ 1970 erstmals beschriebene (130) Einschwemmkatheter wurde unter Kontrolle der charakteristischen Druckkurven und des EKG durch die rechte V. iugularis interna eingeführt, wobei abgesehen von vorübergehenden Arrhythmien keine sonstigen Komplikationen während des Beobachtungszeitraumes auftraten (vgl. 12, 76).

Der vierlumige Pulmonaliskatheter ermöglicht die direkte Messung von PAP, PCWP und ZVD sowie bei Verwendung eines HZV-Computers auch die Bestimmung des Herzminutenvolumens nach der Thermodilutionsmethode mit ca. 2 bis 3 % Fehlerquote (40, 44, 146).

Aus den Meßwerten ableitbar sind u.a. Parameter für intrapulmonalen Shunt, Gefäßwiderstand und Herzarbeit (88).

Zur Narkoseeinleitung wurden 0,25 mg/kg KG Hypnomidate^R, durchschnittlich 0,5 mg Fentanyl^R und 8 mg Pancuronium appliziert; als Inhalationsanästhetika fanden neben einem O₂/N₂O-Gemisch im Verhältnis 1:1 Halothan oder Enflurane Verwendung. Die inspiratorische O₂-Konzentration betrug bis zum Beginn der ECC 50 %, nach Ende der ECC 100 %.

Die extrakorporale Zirkulation wurde in Hypothermie bei einer mittleren Temperatur von 28°C durchgeführt und dauerte durchschnittlich 77 ± 34 Minuten (25 bis 175 min); in acht Fällen betrug die Bypasszeit über 90 Minuten.

Die verwendete Herz-Lungen-Maschine war in 22 Fällen ein Bubble-Oxygenator (BOS 10 von Bentley), bei sieben Patienten ein Membran-Oxygenator (TMO). Die Lunge wurde während der Unterbrechung des Körperkreislaufs mit 2,5 l/min Raumluft ventiliert. Postoperativ wurden die Patienten auf der herzchirurgischen Intensivstation zunächst weiter beatmet ($\text{FI}_{\text{O}_2} = 0,4$), und in der Regel am folgenden Tag extubiert.

Die für die Studie erforderliche Materialgewinnung und Datensammlung begann jeweils vor Einleitung der Narkose und endete mit dem zweiten postoperativen Tag. Während dieses Zeitraumes waren folgende neun Meßzeitpunkte festgelegt:

1. Kurz vor der Einleitungsphase,
2. ca. 5 bis 10 min vor Anschluß an die ECC,
3. 10 min nach ECC-Beginn,
4. 30 min nach ECC-Beginn,
5. ca. 5 bis 10 min vor ECC-Ende.

Weitere Messungen erfolgten jeweils 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden sowie 48 Stunden postoperativ (Meßzeitpunkte 6., 7., 8. und 9.). Für die Bestimmung des Kinnogen- bzw. ACE-Spiegels wurden jeweils 10 ml heparinisiertes Blut aus dem zentralen Venenkatheter, zum Meßzeitpunkt 2. bis 5. zum Teil auch arteriell, entnommen.

Für die Blutgasanalyse wurden jeweils 2 ml Blut aus der A. radialis (Zeitpunkt 1., 2., 6. bis 9.) bzw. von der Herz-Lungen-Maschine (Zeitpunkt 3. bis 5.) entnommen. Die anschließende Blutgasbestimmung erfolgte mittels automatischer Mehrfachanalysegeräte (Temperatur- und HB-korrigierte Werte).

Die Proben für die Enzymbestimmungen wurden 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, das Plasma in Reaktionsgefäße pipettiert, fünf Minuten in flüssigem Stickstoffschockgekühlt und anschließend bei -80°C aufbewahrt. Die Kininogen-Analyse erfolgte mittels ELISA, die Gesamteiweißbestimmung nach BIURET.

Die Angiotensin-converting Enzym-Spiegel wurden mit einem Radioassay nach RYAN ermittelt. Im Vergleich mit der von CUSHMAN und CHEUNG 1971 beschriebenen Standardmethode ist dieser Test, bei dem ^3H -markiertes Hippuryl-glycyl-glycin als ACE-Substrat dient, einfacher und schneller durchführbar sowie weniger durch Artefakte beeinträchtigt (113).

Die Herzfrequenz wurde am EKG-Monitor abgelesen, die arteriellen Blutdruckwerte direkt mit Statham-Druckwandler kontinuierlich gemessen. Die Registrierung der pulmonalarteriellen bzw. -kapillären Drucke erfolgte mittels SWAN-GANZ-Katheter; das Herzminutenvolumen wurde mit einem HZV-Computer nach der Thermodilutionsmethode ermittelt (Mittelwerte aus je 3 Messungen).

Von den insgesamt 29 Patienten erhielten 11 einen Pulmonalkatheter, bei sieben wurde zusätzlich das HZV gemessen. Bei acht Patienten wurden HMW-, LMW- und Gesamt-Kininogenspiegel sowie der Gesamteiweiß-Gehalt im Plasma analysiert. Die ACE-Konzentrationen im venösen Plasma wurden bei 26 Patienten bestimmt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Serologische Untersuchungen

3.1.1 Kininogen- und ACE-Serumspiegel:

Gesamteiweißkonzentration:

Die Konzentrationen von HMW-, LMW- und Gesamtkininogen (siehe Tabelle 1) zeigten während der Meßperiode weitgehend gleichsinniges Verhalten: Nach einem Abfall der Initialkonzentration um ca. 50 % während der ECC wurden 6 Stunden postoperativ nahezu wieder die Ausgangswerte erreicht; während der folgenden 18 Stunden war ein erneuter Abfall der Serumkonzentrationen zu messen, der 48 Stunden postoperativ weitgehend normalisiert war.

Die HMW-Kininogen-Konzentration (siehe Abbildung 1) im venösen Plasma betrug vor Narkoseeinleitung durchschnittlich 75 ± 11 mg/l und stagnierte während der Bypasszeit auf ca. 33 ± 8 mg/l. Zwischen dem Wert 6 Stunden postoperativ (61 ± 13 mg/l) und 48 Stunden postoperativ (59 ± 9 mg/l) war ein vorübergehendes Absinken der HMW-Kininogenkonzentration um 20 % zu beobachten (24 Stunden postoperativ: 48 ± 11 mg/l).

Die LMW-Kininogen-Konzentration (siehe Abbildung 3) sank von zunächst 86 ± 14 mg/l auf ein Minimum von 45 ± 9 mg/l während ECC, um sechs Stunden postoperativ wieder den Ausgangswert zu erreichen (85 ± 21 mg/l).

Der folgende postoperative Konzentrationsabfall war mit ca. 15 % (72 ± 15 mg/l 24 Stunden postoperativ) allerdings geringer ausgeprägt (48 Stunden postoperativ: 78 ± 10 mg/l). Das Gesamt-Kininogen (siehe Abbildung 5) (vor Narkoseeinleitung: 161 ± 16 mg/l) zeigt ähnlich wie das LMW-Kininogen während der ECC nach einem Minimum von 78 ± 10 mg/l (Meßzeitpunkt 3.) eine leichte Zu-

nahme (86 ± 12 mg/l bei Ende der ECC) und postoperativ ebenfalls etwas geringere Schwankungen (6 Stunden postoperativ: 146 ± 25 mg/l; 12 Std. p.Op.: 131 ± 18 mg/l; 24 Std. p.Op.: 120 ± 10 mg/l; 48 Std. p.Op.: 138 ± 14 mg/l).

Die HMW-, LMW- und Gesamt-Kininogenspiegel im arteriellen und venösen Plasma waren zum Meßzeitpunkt 2. (n=8) zum Teil identisch; während der ECC (Meßzeitpunkt 3. bis 5.) waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede meßbar (siehe Tabelle 2).

Die ACE-Konzentrationen (siehe Tabelle 1 und Abbildung 8) im venösen Plasma fielen von initial $5,73 \pm 1,82$ U/ml auf Werte zwischen $2,09 \pm 0,95$ U/ml und $2,55 \pm 0,80$ U/ml während der ECC ab.

Der mit $5,55 \pm 1,74$ U/ml annähernd der präoperativen Konzentration entsprechende 6 Stunden postoperativ gemessene Wert sank allerdings im weiteren Verlauf wieder ab (12 Stunden p.Op.: $4,03 \pm 1,46$ U/ml; 24 Std. p.Op.: $4,35 \pm 1,26$ U/ml). Die Gesamteiweißkonzentration (vor Narkose: $6,5 \pm 0,7$ g/dl) ist während der ECC ebenfalls vermindert (minimal $3,4 \pm 0,4$ g/dl), zeigte aber im Gegensatz zu den Enzymspiegeln nach Einsetzen des Patientenkreislaufs keinen erneuten Konzentrationsabfall (Werte 6 bis 24 Stunden p.Op.: $5,9 \pm 0,6$ g/dl; $6,2 \pm 0,3$ g/dl; $6,3 \pm 0,4$ g/dl; $6,1 \pm 0,4$ g/dl) (siehe Tabelle 1 und Abbildung 10).

3.1.2 Korrigierte Proteinkonzentrationen

Um hämodilutionsbedingte Effekte im Rahmen der Enzymbestimmungen weitgehend zu eliminieren, wurden die Kininogen- und ACE-Serumspiegel in Abhängigkeit von der Gesamteiweißkonzentration korrigiert (Formel in Anlehnung an (10):

$$\text{Korrigierte Konz.} = \frac{\text{gemessene Konz.} \times \text{initiales Ges.-EW}}{\text{Ges.-EW zum Meßzeitpunkt}}$$

Die so erhaltenen Werte (siehe Tabelle 3 und Abbildungen 1 bis 9) entsprechen eher den tatsächlichen Veränderungen der Enzymaktivität und erlauben eine Differenzierung zwischen den einzelnen Kininogenfraktionen: Die Gesamt-Kininogen-Konzentration sinkt während der Bypass-Phase nur unwesentlich ab (von 161 mg/l vor Narkosebeginn auf minimal 147 mg/l bei ECC-Ende) und erreicht mit 161 mg/l 6 Stunden postoperativ wieder ihren Ausgangswert.

Während der HMW-Kininogenspiegel bis zum Bypass-Ende um ca. 25 % abfällt (von 75 mg/l auf 56 mg/l), zeigt das LMW-Kininogen in derselben Phase sogar einen leichten Anstieg (von 86 mg/l auf 91 mg/l).

Im Gegensatz zu diesem unterschiedlichen intraoperativen Verlauf zeigen alle drei Kininogenkonzentrationen 6 bis 24 Stunden postoperativ eine gleichsinnige, deutliche Abnahme: Die niedrigsten Werte, jeweils zum Meßzeitpunkt 8., betragen für HMW-Kininogen 50 mg/l, für LMW-Kininogen 74 mg/l und für Gesamt-Kininogen 124 mg/l. Einen biphasischen Verlauf zeigt auch die ACE-Konzentration, die während der Bypasszeit ein Minimum von 3,99 U/ml erreicht und 12 Std. p.Op. erneut auf 4,23 U/ml abfällt (Wert vor Narkoseeinleitung: 5,73 U/ml).

3.2 Blutgasanalyse:

3.2.1 Direkt gemessene Ergebnisse

Die arterielle Blutgasanalyse vor, während und nach

Durchführung der ECC zeigte folgende Ergebnisse (vgl. Tabelle 4):

Der arterielle PO_2 (vor Narkoseeinleitung durchschnittlich 79 ± 19 mm Hg) erreichte zu Beginn der ECC ein Maximum von 289 ± 73 mm Hg und sank postoperativ bis knapp unter den Ausgangswert (6 Std. p.Op.: 148 ± 45 mm Hg; 12 Std. p.Op.: 116 ± 51 mm Hg; 24 Std. p.Op.: 72 ± 22 mm Hg) (siehe Abbildung 11).

Uneinheitlich war das Verhalten des arteriellen PCO_2 (siehe Abbildung 13):

Nach einem deutlichen Abfall im Anschluß an die Narkoseeinleitung (von 37 ± 5 mm Hg auf 29 ± 7 mm Hg) wurden während ECC wieder maximal 37 ± 11 mm Hg erreicht; die Partialdrucke 6 bis 48 Stunden postoperativ lagen zwischen 37 ± 6 mm Hg und 40 ± 5 mm Hg. Der präoperative pH-Wert von $7,41 \pm 0,06$ stieg nach Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine auf $7,47 \pm 0,13$, fiel während der ECC aber auf $7,40 \pm 0,14$ ab; 6 Stunden p.Op. betrug der pH-Wert $7,48 \pm 0,08$ und nahm im weiteren Verlauf nur noch geringfügig ab (siehe Abbildung 14).

Das Plasma- HCO_3^- (Abbildung 15) schwankte prä- und perioperativ zwischen $19,3 \pm 4,6$ mval und $24,5 \pm 3,6$ mval; die postoperativen Werte stiegen kontinuierlich von $26,7 \pm 2,4$ mval (6 Std. p.Op.) auf $29,5 \pm 5,5$ mval (48 Std. p.Op.) und lagen damit über dem Ausgangsniveau (Meßzeitpunkt 1.: $22,5 \pm 2,2$ mval).

Während der Base excess (siehe Abbildung 16) präoperativ und im Verlauf der ECC im negativen Bereich lag (zwischen $-0,9 \pm 3,9$ und $-3,6 \pm 4,6$), zeigte sich 6 bis 48 Stunden postoperativ ein einheitlich positiver Base excess (zwischen $+4,3 \pm 3,5$ und $+6,5 \pm 5,7$). Die

arterielle O_2 -Sättigung (präoperativer Durchschnittswert: $94,7 \pm 2,7 \%$) fiel nach einem Maximum von $99,7 \pm 0,1 \%$ an der Herz-Lungen-Maschine wieder auf den Ausgangswert ($94,0 \pm 5,4 \%$) (vgl. Abbildung 17).

Der O_2 -Gehalt (Abbildung 18) blieb nach einer Verminderung auf $15,5 \pm 1,9$ Vol. %, während der ECC postoperativ gegenüber dem Initialwert ($19,2 \pm 2,1$ Vol. %) erniedrigt (48 Std. p.Op.: $17,2 \pm 3,1$ Vol. %).

3.2.2 Abgeleitete Daten

Der Oxygenierungsindex als Gradmesser der Sauerstoffversorgung sowie die alveolo-arterielle O_2 -Differenz ($AaDO_2$) als Indikator einer möglichen Ateminsuffizienz wurden von den gemessenen Blutgaswerten (PaO_2 , $PaCO_2$, FiO_2) nach folgenden Formeln abgeleitet (siehe Tabelle 5):

$$AaDO_2 = FiO_2 \times (P_B - P_{AH_2O}) - PaCO_2 - PaO_2.$$

wobei $P_B = 760$ mm Hg und $P_{AH_2O} = 47$ mm Hg gleichgesetzt wurden.

$$\text{Oxygenierungsindex} = \frac{PaO_2}{FiO_2} \cdot (7,84)$$

Der Mittelwert der $AaDO_2$ stieg von 51 ± 49 mm Hg vor Narkoseeinleitung auf 176 ± 51 mm Hg kurz vor Perfusionsbeginn; die maximale $AaDO_2$ von 391 ± 97 mm Hg bei Operationsende war bereits 6 Stunden postoperativ auf 117 ± 70 mm Hg reduziert und ging 12 Std. p.Op. auf durchschnittlich 91 ± 88 mm Hg zurück.

Relativ geringe Schwankungen zeigte der Oxygenierungsindex im Beobachtungszeitraum: Er sank von 348 ± 72 vor

Narkosebeginn auf ein Minimum von 263 ± 68 bei OP-Ende und war 12 Stunden postoperativ mit 346 ± 92 praktisch identisch mit dem Ausgangswert.

3.3 Systemische und pulmonale Hämodynamik:

3.3.1 Direkt ermittelte Werte

Die systemischen sowie pulmonalen Drucke wurden präoperativ (1.), nach Narkoseeinleitung (2.) und kurz nach Beendigung der ECC (3.) gemessen (vgl. Tabelle 6). Die Herzfrequenz stieg deutlich an (von $69 \pm 10/\text{min}$ auf $104 \pm 18/\text{min}$) (Abbildung 19).

Die Verminderung des HZV von $5,3 \pm 1,2 \text{ l/min}$ auf $4,6 \pm 1,6 \text{ l/min}$ war gering. Der ZVD (präoperativ $4,8 \pm 1,8 \text{ cm H}_2\text{O}$) blieb fast unverändert ($5,1 \pm 3,8 \text{ cm H}_2\text{O}$ nach der ECC).

Der systemarterielle Blutdruck sank von durchschnittlich $145/84 \text{ mm Hg}$ (Mitteldruck $106 \pm 10 \text{ mm Hg}$) auf $119/66 \text{ mm Hg}$ (Mitteldruck $83 \pm 12 \text{ mm Hg}$) (siehe Abbildung 19).

Während der pulmonal-arterielle Druck und der PCWP nach Narkoseeinleitung erhöht waren, wurden unmittelbar nach dem Wiedereinsetzen der patienteneigenen Zirkulation in beiden Fällen erniedrigte Werte gefunden (siehe Abbildung 20): Der PAP stieg zunächst von $20/14/6 \text{ mm Hg}$ (systolisch/Mitteldruck/diastolisch) auf $26/18/12 \text{ mm Hg}$ an; nach ECC lag er mit $15/10/5 \text{ mm Hg}$ unter dem Ausgangsdruck.

Der PCWP (präoperativ $6,8 \pm 2,3 \text{ mm Hg}$) war ebenfalls zum Meßzeitpunkt 2. erhöht ($11,9 \pm 2,8 \text{ mm Hg}$) und unterschritt mit $6,5 \pm 3,0 \text{ mm Hg}$ nach Beendigung der ECC

den durchschnittlichen wedge-pressure vor Operationsbeginn.

3.3.2 Abgeleitete Daten

Diese mittels Pulmonalkatheter gewonnenen Daten dienen zur Bestimmung weiterer hämodynamischer Parameter (siehe Tabelle 7) anhand folgender Formeln:

$$\text{Herzindex} \quad (CI = \frac{Q_T}{BSA})$$

$$\text{Rate Pressure Product} \quad (RPP = \frac{HR \times AP_{syst.}}{100})$$

$$\text{Systemischer Gefäßwiderstand} \quad (TPR = \frac{(MAP-CVP) \times 79.9}{Q_T})$$

$$\text{Pulmonaler Gefäßwiderstand} \quad (PVR = \frac{(PAP-PCWP) \times 79.9}{Q_T})$$

$$\text{Schlagvolumen} \quad (SV = \frac{Q_T}{HR})$$

$$\text{Schlagindex} \quad (SI = \frac{SV}{BSA})$$

$$\text{Right Ventricular Stroke Work Index} = RVS\text{WI} = \frac{SV \times (PAP-CVP) \times 0.0136}{BSA}$$

$$\text{Left Ventricular Stroke Work Index} = \text{LVSWI} = \frac{\text{SV} \times (\text{MAP-PCWP}) \times 0,0136}{\text{BSA}}$$

(vgl. 77).

Die Körperoberfläche wurde mit Hilfe eines Nomogramms ermittelt (43). Der CI (präoperativ $3,06 \pm 0,69$ l/min/m²) blieb nach Narkoseeinleitung fast unverändert ($3,03 \pm 0,83$ l/min/m²), betrug jedoch nach ECC-Ende nur noch $2,67 \pm 0,89$ l/min/m². Das RPP stieg gering an (von 100 ± 18 auf 122 ± 20). Der TPR fiel während der Narkose von 1604 ± 527 dyn x s x cm⁻⁵ auf 1249 ± 538 dyn x s x cm⁻⁵ und lag nach Bypassende mit 1479 ± 646 dyn x s x cm⁻⁵ leicht unter dem Ausgangswert.

In ebenfalls nur geringem Maße stieg der PVR von 71 ± 28 dyn x s x cm⁻⁵ auf 102 ± 60 dyn x s x cm⁻⁵. SV und SI (präoperativ 80 ± 16 ml/Schlag bzw. 46 ± 9 ml/Schlag/m²) waren nach der Bypassphase deutlich niedriger (51 ± 24 ml/Schlag bzw. 28 ± 12 ml/Schlag/m²). Eine ähnlich starke Verminderung zeigten die Werte für RVSWI (von $5,5 \pm 2,3$ gmM/M² auf $2,2 \pm 1,8$ gmM/M²) und LVSWI (von $61,3 \pm 14,8$ gmM/M² auf $30,2 \pm 15,0$ gmM/M²).

3.4 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Oxygenatortyp bzw. der ECC-Dauer:

Um einen möglichen Einfluß des Oxygenatortyps bzw. der Perfusionsdauer auf Enzymkonzentrationen, respiratorische Funktion und Hämodynamik zu prüfen, wurden innerhalb des Patientenkollektivs drei Einzelgruppen untersucht: Bei den Patienten der Gruppe A (n = 7) wurde ein

Membranoxygenator eingesetzt (siehe Tabellen 8 und 9), in der Gruppe B (n = 22) fand ein Bubbleoxygenator Verwendung (siehe Tabellen 10 und 11); Patienten mit einer Bypasszeit über 90 Minuten bildeten die Gruppe C (n = 8). (siehe Tabellen 12, 13 und 14).

Ein Vergleich zwischen beiden Oxygenatortypen bzw. zwischen Patienten mit normaler und verlängerter Bypasszeit läßt insgesamt relativ geringe Unterschiede in den untersuchten Parametern erkennen: Die verlängerte Bypasszeit (Gruppe C) hat auf die HMW-Kininogen-Konzentration bis auf etwas höhere Werte 6 bzw. 12 Stunden postoperativ keinen Einfluß; ebenso zeigt sich in der Gruppe B ein mit dem Gesamtkollektiv nahezu identischer Verlauf (siehe Abbildung 2).

Bei dem Patienten mit Membranoxygenator ist während des Bypass praktisch keine Konzentrationsänderung, aber ein etwas höherer Endwert (81 mg/l) zu beobachten (vgl. Abbildung 1).

Die LMW-Kininogen-Konzentration (siehe Abbildung 4) in der Gruppe C unterscheidet sich nur durch etwas höhere Werte nach der ECC (Maximum: 104 gegenüber 94 mg/l). Während der Verlauf bei Einsatz des Bubbleoxygenators praktisch identisch ist, liegen die Werte bei dem Patienten mit Membranoxygenator insgesamt höher (Minimum: 96 mg/l, Maximum: 119 mg/l (siehe Abbildung 3)).

Auch bei der Gesamt-Kininogen-Konzentration ist der Verlauf für das Gesamtkollektiv, die Gruppe C und die Gruppe B weitgehend gleich (Abbildungen 5 und 7); bei dem Patienten der Gruppe A zeigten sich parallele Konzentrationsänderungen auf einem ca. 20 bis 30 mg/l höheren Niveau (siehe Abbildung 6).

Die ACE-Spiegel in der Membranoxygenator-Gruppe (A) sind im Vergleich zur Gruppe B (Bubbleoxygenator) vor der ECC etwas höher, fallen während des Bypass stärker ab und erreichen sechs Stunden postoperativ einen höheren Maximalwert.

In der Gruppe C zeigt sich als einziger Unterschied zum Gesamtkollektiv ein etwas stärkerer Abfall bei ECC-Beginn (siehe Abbildungen 8 und 9). Allen vier Gruppen gemeinsam ist ein zweiter, deutlicher Abfall sowohl der Kininogen- als auch der ACE-Konzentrationen 6 bis 24 Stunden postoperativ.

Die Analyse der arteriellen Blutgaswerte ergibt ebenfalls nur geringe Differenzen zwischen den Einzelgruppen: Mit dem Membranoxygenator (Gruppe A) werden während der Bypassphase um ca. 80 mm Hg höhere PO_2 -Werte erreicht als mit dem Bubbleoxygenator; einen maximalen PO_2 von 380 mm Hg weisen die Patienten mit langer Bypasszeit auf; der postoperative Verlauf des PO_2 ist jedoch bei allen Gruppen übereinstimmend (siehe Abbildungen 11 und 12).

Der PCO_2 fällt bei den Gruppen A, B und C ebenso wie beim Gesamtkollektiv nach Narkoseeinleitung ab und ist nach einer Normalisierung während der ECC postoperativ erneut vermindert (siehe Abbildung 13).

Der pH-Wert der Bubbleoxygenatorgruppe folgt dem Gesamtkollektiv, während die Patienten mit Membranoxygenator bzw. verlängerter Bypasszeit deutlich größere Abweichungen während der Perfusion (Minimum: pH = 7,31) und postoperativ (Maximum: pH = 7,55) aufweisen (siehe Abbildung 14).

Die HCO_3^- -Konzentration verläuft bei allen Patientengruppen weitgehend identisch (siehe Abbildung 15).

Der bis zum Bypass-Ende ausnahmslos negative base excess ist bei allen Patienten postoperativ im positiven Bereich, wobei auch hier in den Gruppen A und C deutlich größere Schwankungen als beim Gesamtkollektiv bzw. der Bubbleoxygenatorgruppe auftreten (siehe Abbildung 16).

O_2 -Sättigung und O_2 -Gehalt schließlich lassen keinen Einfluß des Oxygenatortyps oder der Bypasszeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv erkennen (siehe Abbildungen 17 und 18). Die Auswirkungen der verlängerten Bypasszeit auf systemische und pulmonale Hämodynamik sind ebenfalls begrenzt (siehe Abbildungen 19 und 20): Während Herzfrequenz und ZVD keine signifikanten Änderungen zeigen, ist der postoperative HZV-Abfall um über 30% in der Gruppe C (verlängerte Bypasszeit) gegenüber 14 % beim Gesamtkollektiv deutlich stärker ausgeprägt.

Der systemarterielle Blutdruck fällt bei beiden Gruppen um ca. 21 % ab. Der PAP sowie der PCWP bei der Gruppe C zeigen ähnlich wie beim Gesamtkollektiv einen geringeren Anstieg nach Narkoseeinleitung und unterschreiten postoperativ den Ausgangswert, wobei die PCWP-Werte bei den Patienten mit langer Bypasszeit geringfügig (ca. 2 mm Hg) niedriger liegen.

3.5 Tabellen

TABELLE 1: HMW-, LMW- UND GESAMT-KINOGEN
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
GESAMT-EIWEISS (VENÖSES PLASMA)

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	<u>Einheit:</u>
<u>HMW-Kininogen</u> x=	<u>75</u>	<u>57</u>	<u>33</u>	<u>34</u>	<u>33</u>	<u>61</u>	<u>57</u>	<u>48</u>	<u>59</u>	mg/l
±	11	12	8	7	5	13	13	11	9	
<u>LMW-Kininogen</u> x=	<u>86</u>	<u>70</u>	<u>45</u>	<u>51</u>	<u>53</u>	<u>85</u>	<u>74</u>	<u>72</u>	<u>78</u>	mg/l
±	14	17	9	10	12	21	12	15	10	
<u>Ges-Kininogen</u> x=	<u>161</u>	<u>127</u>	<u>78</u>	<u>85</u>	<u>86</u>	<u>146</u>	<u>131</u>	<u>120</u>	<u>138</u>	mg/l
±	16	18	10	10	12	25	18	10	14	

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	<u>Einheit:</u>
<u>ACE</u> x=	<u>5,73</u>	<u>4,22</u>	<u>2,09</u>	<u>2,27</u>	<u>2,55</u>	<u>5,55</u>	<u>4,03</u>	<u>4,35</u>	U/l
±	1,82	1,30	0,95	0,83	0,80	1,74	1,46	1,26	

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	<u>Einheit:</u>
<u>Ges.-Eiweiß</u> x=	<u>6,5</u>	<u>5,5</u>	<u>3,4</u>	<u>3,6</u>	<u>3,8</u>	<u>5,9</u>	<u>6,2</u>	<u>6,3</u>	<u>6,1</u>	g/dl
±	0,7	0,9	0,4	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4	0,4	

**TABELLE 2: VERGLEICH ARTERIELLER UND VENÖSER PLASMASPIEGEL
VON KININOGEN UND GESAMT-EIWEISS**

<u>Meßzeitpunkt</u> :		2a)	2v)	3a)	3v)	4a)	4v)	5a)	5v)	<u>Einheit</u> :
<u>HMW-Kininogen</u>	x=	<u>57</u>	<u>57</u>	<u>24</u>	<u>27</u>	<u>27</u>	<u>26</u>	<u>32</u>	<u>30</u>	mg/l
	±	11	12	7	8	6	5	5	6	
<u>LMW-Kininogen</u>	x=	<u>67</u>	<u>70</u>	<u>67</u>	<u>56</u>	<u>61</u>	<u>64</u>	<u>69</u>	<u>67</u>	mg/l
	±	9	17	4	9	4	3	9	9	
<u>Ges-Kininogen</u>	x=	<u>125</u>	<u>127</u>	<u>91</u>	<u>83</u>	<u>88</u>	<u>90</u>	<u>101</u>	<u>97</u>	mg/l
	±	15	18	11	16	1	2	13	14	
<u>Ges.-Eiweiß</u>	x=	<u>5,5</u>	<u>5,5</u>	<u>3,6</u>	<u>3,6</u>	<u>3,8</u>	<u>3,7</u>	<u>4,2</u>	<u>4,2</u>	g/dl
	±	0,8	0,9	0,1	0,4	0,1	0,3	0,4	0,2	

TABELLE 3: VERGLEICH VON ABSOLUTWERTEN UND DEN NACH DER
GESAMTEIWEISS-KONZENTRATION KORRIGIERTEN
MESSWERTEN

<u>Messzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>Gesamt-Eiweiß:</u> (g/dl)	6,5	5,5	3,4	3,6	3,8	5,9	6,2	6,3	6,1
<u>HMW-Kininogen:</u> (mg/l)	75	57	33	34	33	61	57	48	59
Korrigiert:	<u>75</u>	<u>67</u>	<u>63</u>	<u>61</u>	<u>56</u>	<u>67</u>	<u>60</u>	<u>50</u>	<u>63</u>
<u>LMW-Kininogen:</u> (mg/l)	86	70	45	51	53	85	74	72	78
Korrigiert:	<u>86</u>	<u>83</u>	<u>86</u>	<u>92</u>	<u>91</u>	<u>94</u>	<u>78</u>	<u>74</u>	<u>83</u>
<u>Ges-Kininogen:</u> (mg/l)	161	127	78	85	86	146	131	120	138
Korrigiert:	<u>161</u>	<u>150</u>	<u>149</u>	<u>153</u>	<u>147</u>	<u>161</u>	<u>137</u>	<u>124</u>	<u>147</u>
<u>ACE venös :</u> (U/ml)	5,73	4,22	2,09	2,27	2,55	5,55	4,03	4,35	
Korrigiert:	<u>5,73</u>	<u>4,99</u>	<u>3,99</u>	<u>4,10</u>	<u>4,36</u>	<u>6,11</u>	<u>4,23</u>	<u>4,49</u>	

TABELLE 4: ARTERIELLE BLUTGASANALYSE

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
pO_2 (mmHg):	<u>78,5</u>	<u>163,9</u>	<u>289,1</u>	<u>260,4</u>	<u>250,6</u>	<u>147,7</u>	<u>116,1</u>	<u>72,4</u>	<u>94,3</u>
—	± 18,3	42,6	72,8	57,7	82,6	44,7	50,7	21,5	56,2
pCO_2 (mmHg):	<u>37,0</u>	<u>29,3</u>	<u>33,2</u>	<u>36,6</u>	<u>32,9</u>	<u>36,5</u>	<u>37,1</u>	<u>39,8</u>	<u>37,9</u>
—	± 5,3	7,2	8,3	11,2	9,0	5,6	4,9	4,7	6,0
<u>pH-Wert:</u>	<u>7,41</u>	<u>7,42</u>	<u>7,47</u>	<u>7,40</u>	<u>7,40</u>	<u>7,48</u>	<u>7,48</u>	<u>7,46</u>	<u>7,50</u>
—	± 0,06	0,09	0,13	0,13	0,14	0,08	0,09	0,05	0,06
HCO_3^- (mval):	<u>22,5</u>	<u>19,3</u>	<u>24,5</u>	<u>23,2</u>	<u>20,3</u>	<u>26,7</u>	<u>27,7</u>	<u>28,1</u>	<u>29,5</u>
—	± 2,2	4,6	3,6	3,2	3,0	2,4	3,6	3,1	5,5
<u>Base excess:</u>	<u>-1,3</u>	<u>-3,8</u>	<u>-0,9</u>	<u>-2,7</u>	<u>-3,6</u>	<u>+4,3</u>	<u>+5,2</u>	<u>+4,6</u>	<u>+6,7</u>
—	± 2,6	5,4	3,9	4,3	4,6	3,5	4,7	3,4	5,7
O_2 -Sättigung:	<u>94,7</u>	<u>99,1</u>	<u>99,7</u>	<u>99,6</u>	<u>99,4</u>	<u>98,5</u>	<u>97,3</u>	<u>93,4</u>	<u>94,0</u>
(in %)	± 2,7	0,4	0,1	0,1	0,4	1,8	2,1	3,6	5,4
O_2 -Gehalt:	<u>19,2</u>	<u>19,9</u>	<u>15,4</u>	<u>15,5</u>	<u>15,7</u>	<u>18,2</u>	<u>17,6</u>	<u>16,9</u>	<u>17,2</u>
(Vol.-%)	± 2,1	2,2	1,7	1,9	2,0	2,3	2,1	1,7	3,1

TABELLE 5: ALVEOLO-ARTERIELLE O₂-DIFFERENZ (AaDO₂).
OXYGENIERUNGSINDEX

<u>Zeitpunkt:</u>	A)	B)	E)	F)	G)	<u>Einheit:</u>
<u>AaDO₂</u> :	<u>51</u> ± 49	<u>176</u> 51	<u>391</u> 97	<u>111</u> 70	<u>91</u> 88	mm Hg
<u>Ox.-Index:</u>	<u>348</u> ± 72	<u>317</u> 61	<u>263</u> 67	<u>360</u> 87	<u>346</u> 82	

TABELLE 6: HÄMODYNAMISCHE MESSPARAMETER
(HR, HMV, RAP, SAP, PAP, PCWP)

<u>Messzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	<u>Einheit</u>
<u>HF</u> :	69 ± 10	94 ± 20	104 ± 18	1/min
<u>HMV</u> :	5,33 ± 1,20	5,56 ± 2,06	4,57 ± 1,60	L/min
<u>RAP</u> :	4,8 ± 1,8	6,5 ± 4,9	5,1 ± 3,8	cm H ₂ O
<u>SAP</u> :	145 ± 17	114 ± 22	119 ± 20	mm Hg
<u>m</u>	106 ± 10	85 ± 18	83 ± 12	
<u>d</u>	84 ± 8	70 ± 17	66 ± 10	
<u>PAP</u> :	20 ± 6	26 ± 11	15 ± 7	mm Hg
<u>m</u>	14 ± 5	18 ± 7	10 ± 4	
<u>d</u>	6 ± 3	12 ± 6	5 ± 4	
<u>PCWP</u> :	6,8 ± 2,3	11,9 ± 2,8	6,5 ± 3,0	mm Hg

TABELLE 7: VON DEN MESSWERTEN ABGELEITETE HÄMO-
DYNAMISCHE DATEN
(CI, RPP, TPR, PVR, SV, SI, RVSWI, LVSWI)

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	<u>Einheit</u>
<u>CI</u> :	3,06 $\pm$ 0,69	3,03 $\pm$ 0,83	2,67 $\pm$ 0,89	L/min/m ²
<u>RPP</u> :	100 $\pm$ 18	108 $\pm$ 31	122 $\pm$ 20	(systol.)
<u>TPR</u> :	1604 $\pm$ 527	1249 $\pm$ 538	1479 $\pm$ 646	dynxsecxcm ⁻⁵
<u>PVR</u> :	71 $\pm$ 26	92 $\pm$ 57	102 $\pm$ 60	dynxsecxcm ⁻⁵
<u>SV</u> :	80 $\pm$ 16	64 $\pm$ 24	51 $\pm$ 24	ml/beat
<u>SI</u> :	46 $\pm$ 9	35 $\pm$ 11	28 $\pm$ 12	ml/beat/m ²
<u>RVSWI</u> :	5,5 $\pm$ 2,3	4,7 $\pm$ 2,5	2,2 $\pm$ 1,8	gm ^m /m ²
<u>LVSWI</u> :	61,3 $\pm$ 14,8	34,6 $\pm$ 11,0	30,2 $\pm$ 15,0	gm ^m /m ²

TABELLE 9: ARTERIELLE BLUTGASE BEI PATIENTEN MIT MEMBRANOXYGENATOR

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>pO₂</u> (mmHg):	<u>78,4</u>	<u>185,0</u>	<u>348,7</u>	<u>318,7</u>	<u>301,5</u>	<u>140,6</u>	<u>110,7</u>	<u>68,8</u>	<u>94,3</u>
±	16,6	67,2	71,2	61,1	95,4	47,5	47,7	17,1	56,2
<u>pCO₂</u> (mmHg):	<u>37,9</u>	<u>28,3</u>	<u>30,1</u>	<u>34,7</u>	<u>35,8</u>	<u>32,6</u>	<u>35,8</u>	<u>41,3</u>	<u>37,9</u>
±	7,6	8,5	4,9	7,0	9,4	5,6	6,8	8,4	6,0
<u>pH-Wert:</u>	<u>7,43</u>	<u>7,43</u>	<u>7,45</u>	<u>7,39</u>	<u>7,34</u>	<u>7,52</u>	<u>7,54</u>	<u>7,50</u>	<u>7,50</u>
±	0,08	0,08	0,06	0,11	0,16	0,10	0,12	0,09	0,06
<u>HCO₃⁻</u> (mval):	<u>21,7</u>	<u>17,3</u>	<u>22,8</u>	<u>23,0</u>	<u>19,6</u>	<u>26,9</u>	<u>30,4</u>	<u>31,7</u>	<u>29,5</u>
±	1,4	5,7	2,8	3,7	4,3	3,5	3,7	1,5	5,5
<u>Base excess:</u>	<u>-2,1</u>	<u>-5,5</u>	<u>-3,2</u>	<u>-4,5</u>	<u>-6,0</u>	<u>+5,0</u>	<u>+8,8</u>	<u>+8,7</u>	<u>+6,7</u>
±	1,5	5,9	3,5	5,5	6,3	4,8	5,6	2,4	5,7
<u>O₂-Sättigung:</u>	<u>95,2</u>	<u>99,2</u>	<u>99,8</u>	<u>99,7</u>	<u>99,6</u>	<u>97,9</u>	<u>97,2</u>	<u>93,1</u>	<u>94,0</u>
(in %) ±	2,5	0,4	0,1	0,1	0,3	3,4	2,2	4,6	5,4
<u>O₂-Gehalt:</u>	<u>19,0</u>	<u>20,1</u>	<u>15,1</u>	<u>15,0</u>	<u>15,1</u>	<u>17,3</u>	<u>16,3</u>	<u>16,9</u>	<u>17,2</u>
(Vol.-%) ±	2,9	2,7	0,3	0,3	1,3	2,6	2,2	1,4	3,1

**TABELLE 10: HMW-, LMW- UND GESAMT-KININOGEN, ANGIO-
TENSIN-CONVERTING ENZYME UND GESAMT-
EWEISS (MIT KORRIGIERTEN WERTEN)
BEI PATIENTEN MIT BUBBLE-OXYGENATOR**

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>HMW-Kininogen:</u>	75	56	33	33	33	62	58	47	59
(mg/l)	± 12	13	8	8	5	13	13	11	10
(korrigiert:)	<u>75</u>	<u>65</u>	<u>63</u>	<u>59</u>	<u>55</u>	<u>65</u>	<u>59</u>	<u>47</u>	<u>61</u>
<u>LMW-Kininogen:</u>	84	68	45	51	54	86	74	70	77
(mg/l)	± 14	17	9	11	13	23	13	15	9
(korrigiert:)	<u>84</u>	<u>79</u>	<u>86</u>	<u>92</u>	<u>90</u>	<u>90</u>	<u>75</u>	<u>70</u>	<u>80</u>
<u>Ges.Kininogen:</u>	159	124	78	84	87	148	131	117	135
(mg/l)	± 16	18	11	12	13	26	19	6	13
(korrigiert:)	<u>159</u>	<u>144</u>	<u>149</u>	<u>151</u>	<u>144</u>	<u>155</u>	<u>134</u>	<u>116</u>	<u>139</u>
<u>ACE (venös):</u>	5,55	4,03	2,14	2,32	2,61	5,30	3,65	4,30	
(U/ml)	± 1,75	1,08	0,91	0,79	0,77	1,77	1,05	1,34	
(korrigiert:)	<u>5,55</u>	<u>4,76</u>	<u>4,09</u>	<u>4,19</u>	<u>4,46</u>	<u>5,84</u>	<u>3,83</u>	<u>4,44</u>	
<u>Ges.Eiweiß:</u>	6,3	5,4	3,3	3,5	3,8	6,0	6,2	6,3	6,1
(g/dl)	± 0,4	0,9	0,5	0,4	0,5	0,7	0,3	0,4	0,5

TABELLE 11: ARTERIELLE BLUTGASE BEI PATIENTEN MIT
BUBBLE-OXYGENATOR

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>pO₂</u> (mmHg):	<u>78,5</u>	<u>157,2</u>	<u>272,1</u>	<u>240,0</u>	<u>231,8</u>	<u>150,0</u>	<u>118,2</u>	<u>73,4</u>	
±	19,4	30,6	65,2	41,0	71,2	44,6	52,9	23,0	
<u>pCO₂</u> (mmHg):	<u>36,6</u>	<u>29,7</u>	<u>34,1</u>	<u>37,2</u>	<u>31,9</u>	<u>37,8</u>	<u>37,6</u>	<u>39,4</u>	
±	4,3	6,9	8,9	12,5	8,9	5,1	4,2	3,2	
<u>pH-Wert:</u>	<u>7,40</u>	<u>7,42</u>	<u>7,47</u>	<u>7,40</u>	<u>7,43</u>	<u>7,46</u>	<u>7,46</u>	<u>7,45</u>	
±	0,05	0,09	0,15	0,13	0,13	0,07	0,05	0,04	
<u>HCO₃⁻</u> (mval):	<u>22,8</u>	<u>19,8</u>	<u>25,0</u>	<u>23,3</u>	<u>20,6</u>	<u>26,7</u>	<u>26,7</u>	<u>27,0</u>	
±	2,4	4,3	3,7	3,1	2,4	2,0	3,1	2,6	
<u>Base excess:</u>	<u>-1,1</u>	<u>-3,3</u>	<u>-0,3</u>	<u>-2,1</u>	<u>-2,7</u>	<u>+4,1</u>	<u>+3,8</u>	<u>+3,5</u>	
±	2,9	5,3	3,8	3,7	3,7	3,0	3,6	2,8	
<u>O₂-Sättigung:</u>	<u>94,6</u>	<u>99,0</u>	<u>99,7</u>	<u>99,6</u>	<u>99,4</u>	<u>98,7</u>	<u>97,4</u>	<u>93,5</u>	
(in %) ±	2,8	0,4	0,2	0,1	0,5	0,9	2,1	3,4	
<u>O₂-Gehalt :</u>	<u>19,3</u>	<u>19,9</u>	<u>15,5</u>	<u>15,7</u>	<u>15,9</u>	<u>18,5</u>	<u>18,1</u>	<u>16,9</u>	
(Vol.-%) ±	1,8	2,1	1,9	2,2	2,2	2,2	1,9	1,9	

TABELLE 12: HMW-, LMW- UND GESAMT-KININOGEN, ANGIO-
TENSIN-CONVERTING ENZYME UND GESAMT-
EWEISS (MIT KORRIGIERTEN WERTEN)
BEI PATIENTEN MIT EINER BYPASSZEIT ÜBER
90 MINUTEN

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>HMW-Kininogen:</u>	76	61	33	34	33	68	63	50	58
(mg/l)	± 5	6	6	8	1	11	4	4	4
(korrigiert:)	<u>76</u>	<u>65</u>	<u>61</u>	<u>60</u>	<u>52</u>	<u>71</u>	<u>67</u>	<u>52</u>	<u>63</u>
<u>LMW-Kininogen:</u>	92	80	48	50	61	99	84	67	81
(mg/l)	± 14	20	14	13	14	21	7	0	13
(korrigiert:)	<u>92</u>	<u>85</u>	<u>89</u>	<u>88</u>	<u>97</u>	<u>104</u>	<u>90</u>	<u>70</u>	<u>88</u>
<u>Ges.Kininogen:</u>	168	140	81	85	94	167	147	121	139
(mg/l)	± 13	14	16	16	14	29	10	8	11
(korrigiert:)	<u>168</u>	<u>149</u>	<u>150</u>	<u>149</u>	<u>149</u>	<u>175</u>	<u>157</u>	<u>127</u>	<u>151</u>
<u>ACE (venös):</u>	4,86	4,06	1,47	2,29	2,64	5,74	5,18	4,23	
(U/ml)	± 0,88	0,99	0,84	0,88	0,84	1,41	1,87	1,07	
(korrigiert:)	<u>4,86</u>	<u>4,80</u>	<u>2,81</u>	<u>4,13</u>	<u>4,52</u>	<u>6,23</u>	<u>5,43</u>	<u>4,36</u>	
<u>Ges.Eiweiß:</u>	6,5	6,1	3,5	3,7	4,1	6,2	6,1	6,2	6,0
(g/dl)	± 0,5	0,8	0,4	0,3	0,2	0,5	0,3	0,4	0,4

TABELLE 13: ARTERIELLE BLUTGASANALYSE BEI PATIENTEN
MIT EINER BYPASSZEIT ÜBER 90 MINUTEN

<u>Meßzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)
<u>pO₂</u> (mmHg):	<u>70,1</u>	<u>167,9</u>	<u>379,4</u>	<u>301,4</u>	<u>272,9</u>	<u>167,0</u>	<u>151,8</u>	<u>74,1</u>	<u>155,4</u>
±	11,7	63,2	51,1	51,2	68,4	63,9	59,4	26,5	6,4
<u>pCO₂</u> (mmHg):	<u>36,8</u>	<u>26,9</u>	<u>33,4</u>	<u>39,2</u>	<u>35,7</u>	<u>32,5</u>	<u>33,7</u>	<u>40,1</u>	<u>39,8</u>
±	4,5	6,8	8,8	8,3	6,6	6,7	5,5	6,4	9,3
<u>pH-Wert:</u>	<u>7,39</u>	<u>7,43</u>	<u>7,42</u>	<u>7,34</u>	<u>7,31</u>	<u>7,53</u>	<u>7,55</u>	<u>7,48</u>	<u>7,45</u>
±	0,04	0,07	0,10	0,09	0,08	0,08	0,11	0,08	0,02
<u>HCO₃⁻</u> (mval):	<u>22,3</u>	<u>18,3</u>	<u>23,1</u>	<u>22,5</u>	<u>18,1</u>	<u>26,7</u>	<u>29,6</u>	<u>29,2</u>	<u>26,9</u>
±	3,0	5,4	3,8	3,8	2,9	2,3	4,5	2,2	4,7
<u>Base excess:</u>	<u>-1,9</u>	<u>-4,3</u>	<u>-3,1</u>	<u>-5,4</u>	<u>-6,9</u>	<u>+5,3</u>	<u>+8,3</u>	<u>+6,0</u>	<u>+3,4</u>
±	2,9	6,0	3,9	4,7	4,2	2,8	5,7	3,4	3,2
<u>O₂-Sättigung:</u>	<u>93,3</u>	<u>99,3</u>	<u>99,8</u>	<u>99,7</u>	<u>99,5</u>	<u>98,2</u>	<u>98,6</u>	<u>93,1</u>	<u>99,3</u>
(in %)	± 2,9	0,3	0,1	0,1	0,3	3,3	1,3	4,3	0,1
<u>O₂-Gehalt:</u>	<u>19,0</u>	<u>20,0</u>	<u>15,8</u>	<u>16,1</u>	<u>15,5</u>	<u>18,0</u>	<u>17,3</u>	<u>16,6</u>	<u>18,8</u>
(Vol.-%)	± 2,4	2,6	1,4	2,1	1,7	2,9	2,3	1,8	3,3

TABELLE 14: HÄMODYNAMISCHE MESSPARAMETER (HR, HMV, RAP, SAP, PAP, PCWP) BEI PATIENTEN MIT EINER BYPASSZEIT ÜBER 90 MINUTEN

<u>Messzeitpunkt:</u>	1)	2)	3)	<u>Einheit</u>
<u>HR</u> :	62 $\pm$ 2,1	106 $\pm$ 28	105 $\pm$ 29	1/min
<u>HMV</u> :	5,12 $\pm$ 0,56	4,41 $\pm$ 0,51	3,56 $\pm$ 1,16	L/min
<u>RAP</u> :	5,0 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,7	cm H ₂ O
<u>SAP</u> :	<u>s</u> 146 $\pm$ 21	108 $\pm$ 23	108 $\pm$ 17	mm Hg
	<u>m</u> 104 $\pm$ 4	90 $\pm$ 22	82 $\pm$ 16	
	<u>d</u> 83 $\pm$ 1	80 $\pm$ 21	67 $\pm$ 13	
<u>PAP</u> :	<u>s</u> 20 $\pm$ 1	28 $\pm$ 21	17 $\pm$ 6	mm Hg
	<u>m</u> 9 $\pm$ 4	10	11 $\pm$ 4	
	<u>d</u> 4 $\pm$ 1	16 $\pm$ 11	6 $\pm$ 5	
<u>PCWP</u> :	5,0 $\pm$ 1,4	10,5 $\pm$ 6,4	4,0 $\pm$ 1,4	mm Hg

3.6 Abbildungen

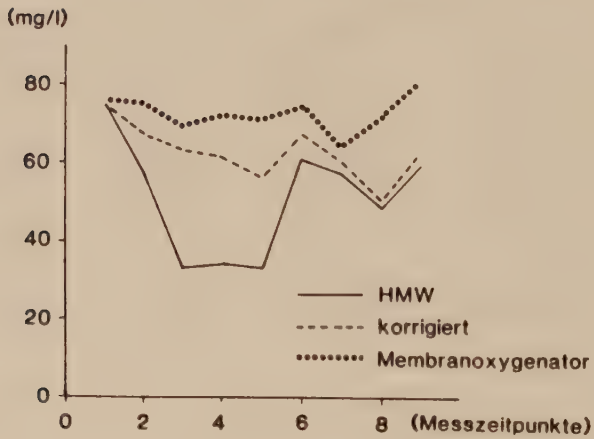
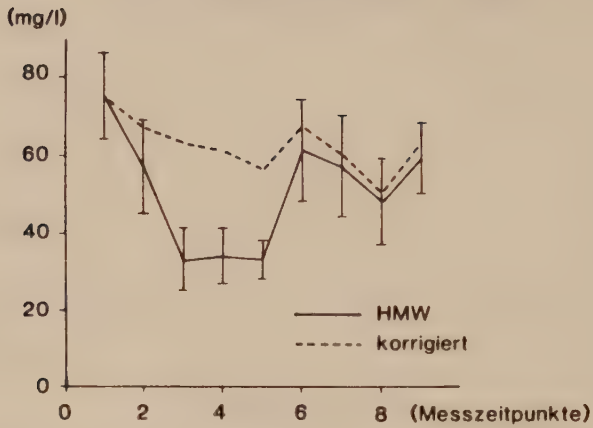


Abbildung 1:

HMW-Kininogen-Konzentration im Gesamtkollektiv und in der Membranoxygenator-Gruppe

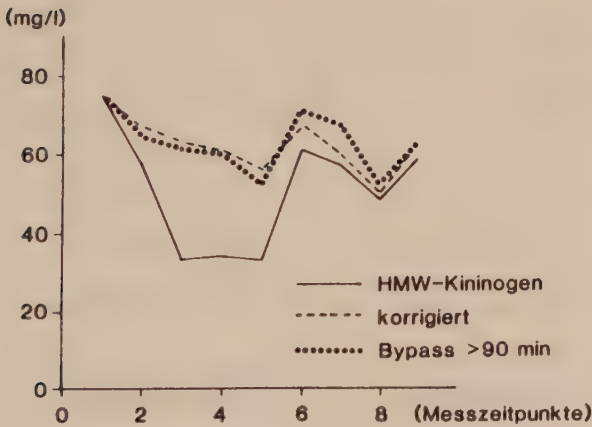
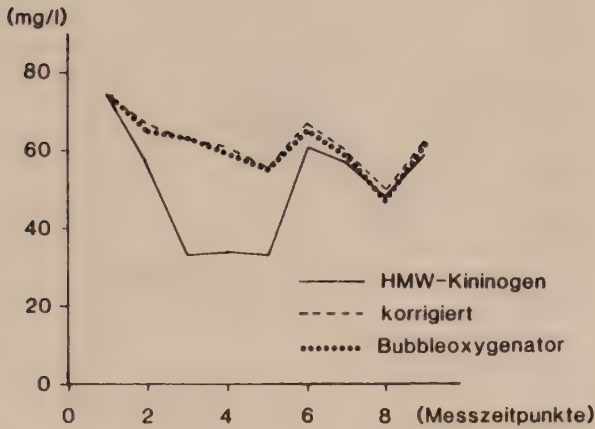


Abbildung 2:

HMW-Kininogen-Konzentration in der Bubbleoxygenator-Gruppe und bei Bypasszeit über 90 Minuten

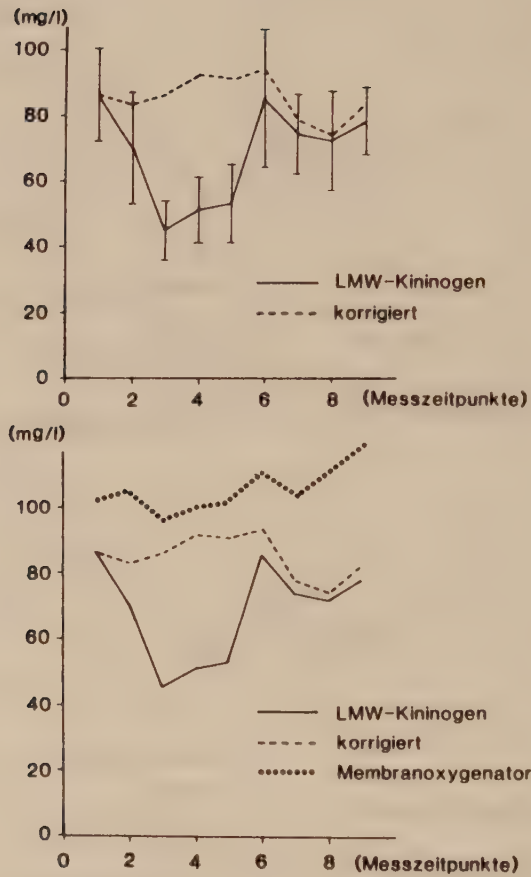


Abbildung 3:

LMW-Kininogen-Konzentration im Gesamtkollektiv und in der Membranoxygenator-Gruppe

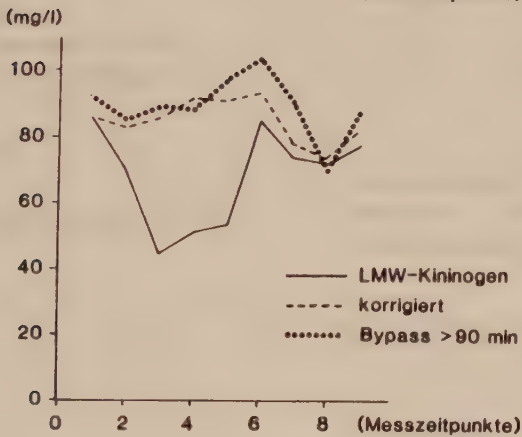
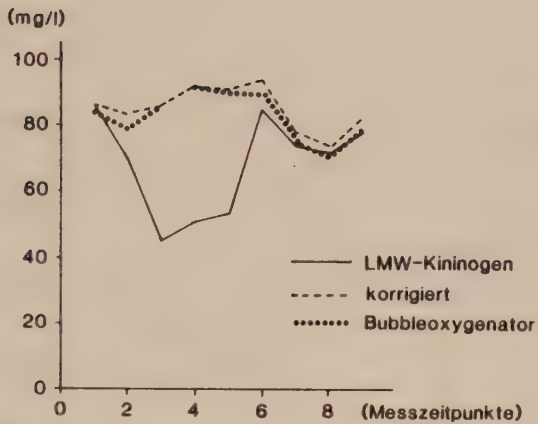


Abbildung 4:

LMW-Kininogen-Konzentratin in der Bubbleoxygenator-Gruppe und bei Bypasszeit über 90 Minuten

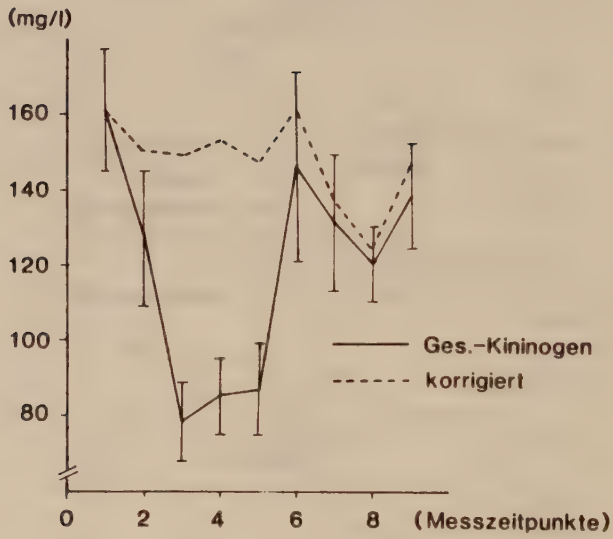


Abbildung 5:

Gesamt-Kininogen-Konzentration im Gesamt-Kollektiv

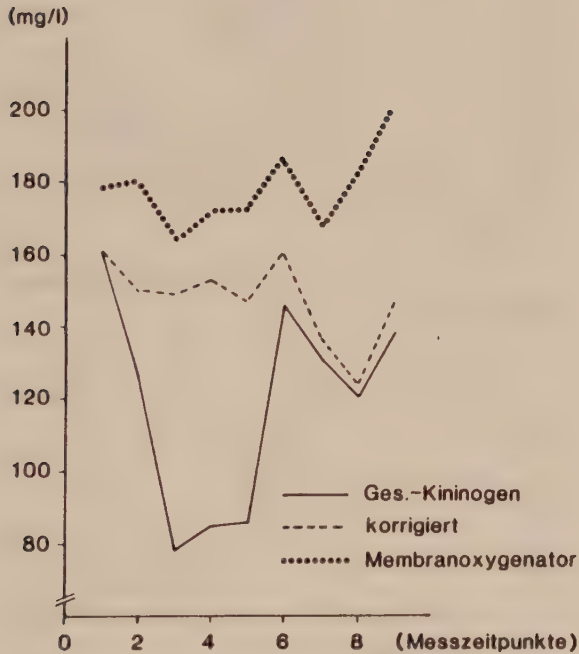


Abbildung 6:

Gesamt-Kininogen-Konzentration in der Membranoxygenator-Gruppe

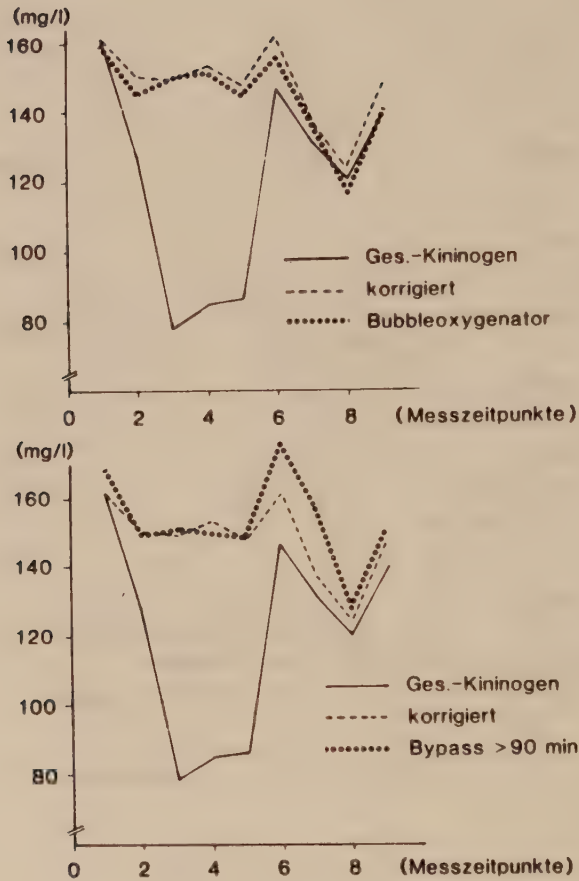


Abbildung 7:

Gesamt-Kininogen-Konzentration in der Bubbleoxygenator-Gruppe und bei Bypasszeit über 90 Minuten

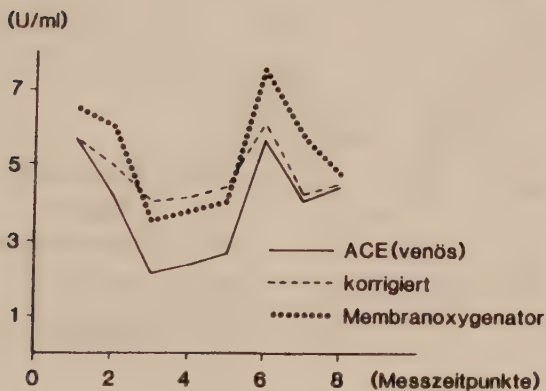
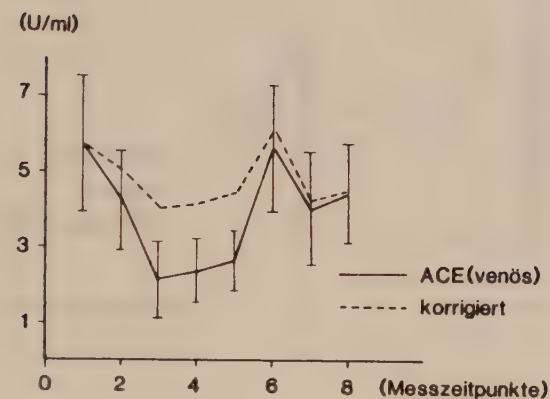


Abbildung 8:

Angiotensin-converting enzyme-Konzentratin im Gesamt-kollektiv und in der Membranoxygenator-Gruppe

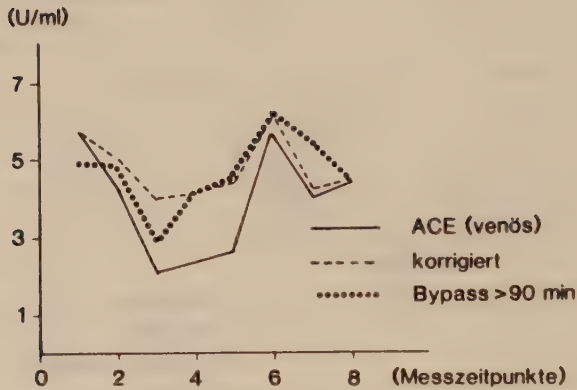
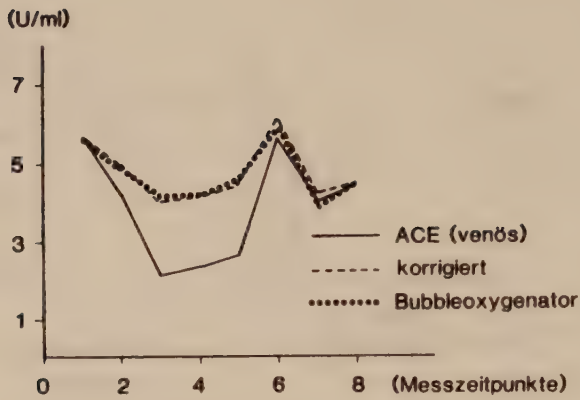


Abbildung 9:

Angiotensin-converting enzyme-Konzentration in der Bubbleoxygenator-Gruppe und bei Bypasszeit über 90 Minuten

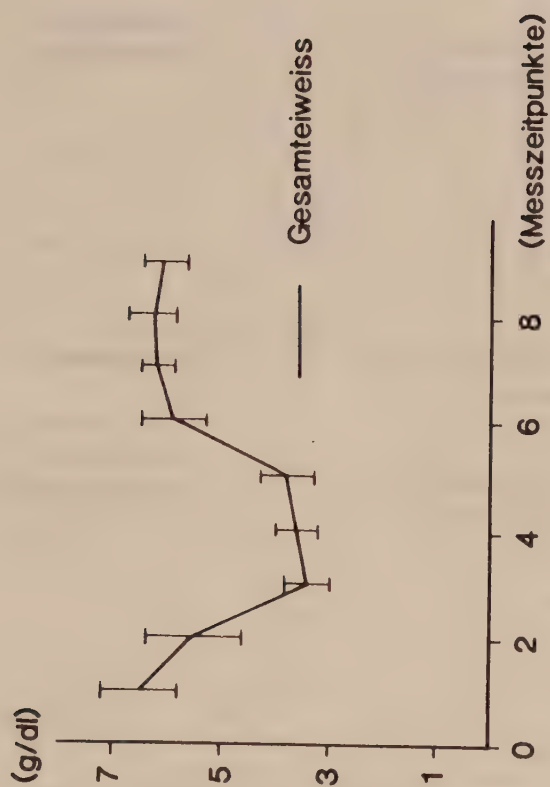


Abbildung 10:

Gesamteiweiß-Konzentration

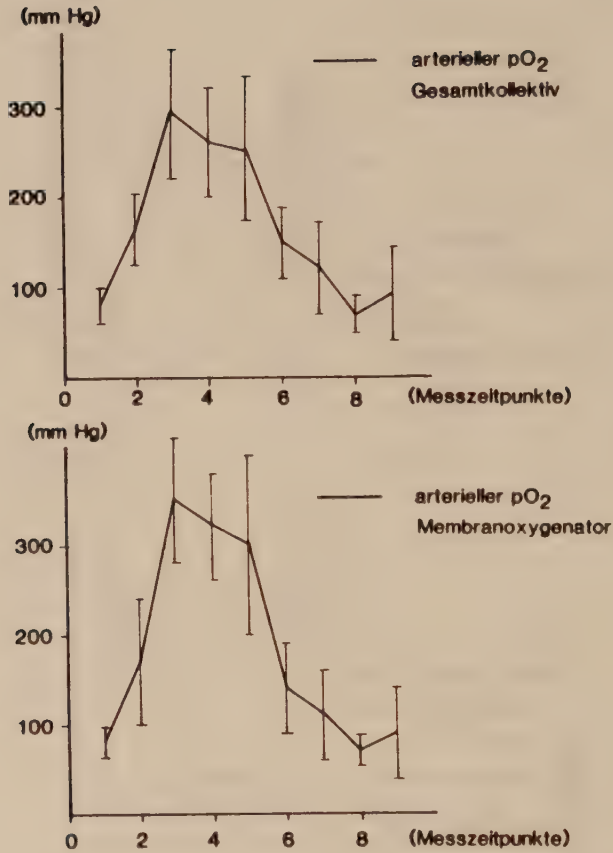


Abbildung 11:

Arterieller O₂-Partialdruck im Gesamtkollektiv und in der Membranoxygenator-Gruppe

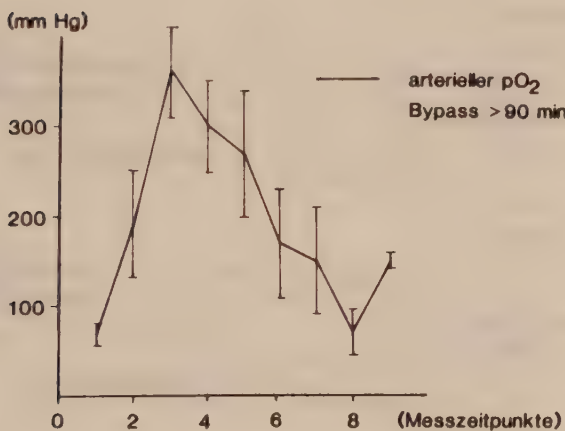
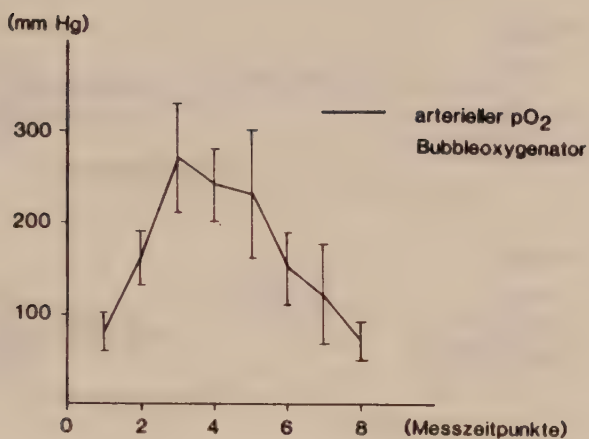


Abbildung 12:

Arterieller O_2 -Partialdruck in der Bubbleoxygenator-Gruppe und bei Bypasszeit über 90 Minuten

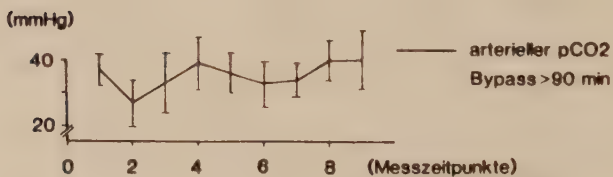
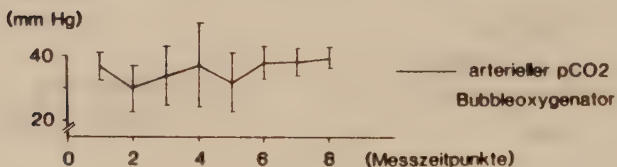
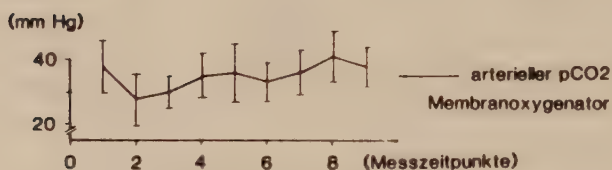
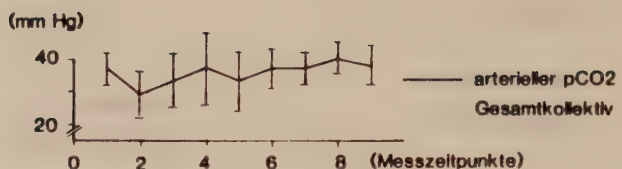


Abbildung 13:

Arterieller CO₂-Partialdruck in Gesamtkollektiv und in Einzelgruppen

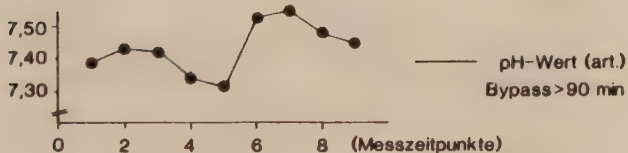
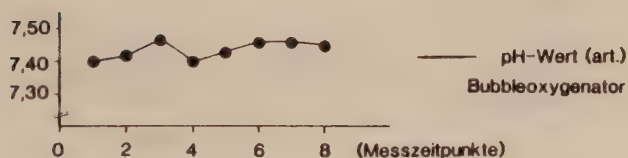
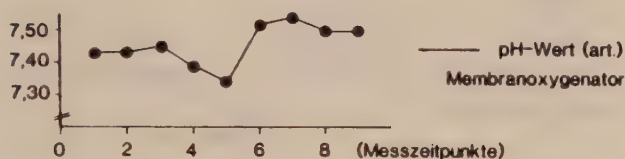
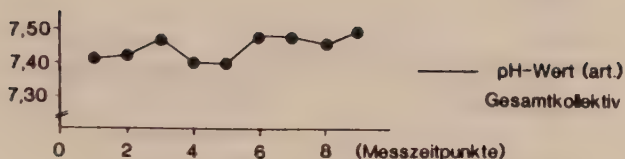


Abbildung 14:

Arterieller pH-Wert in Gesamtkollektiv und Einzelgruppen

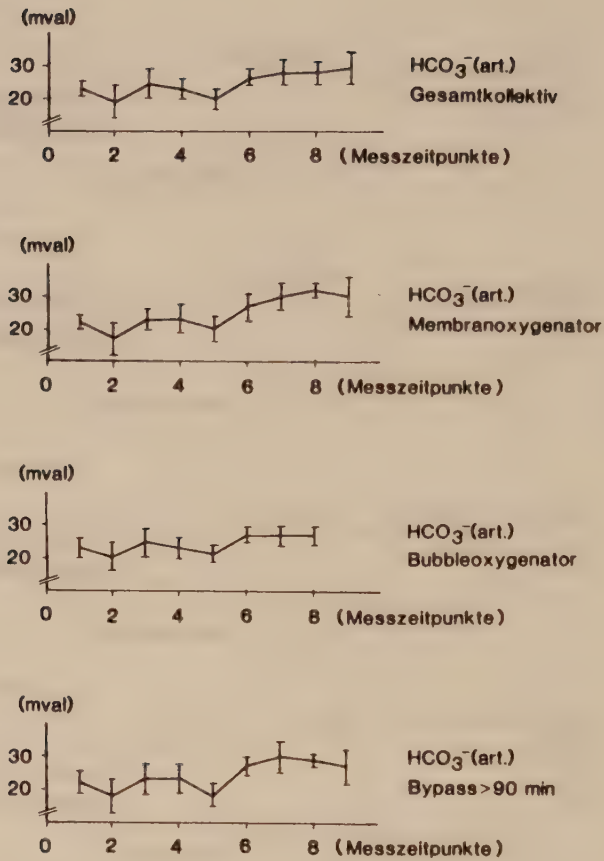


Abbildung 15:

HCO_3^- -Konzentration in Gesamtkollektiv und Einzelgruppen

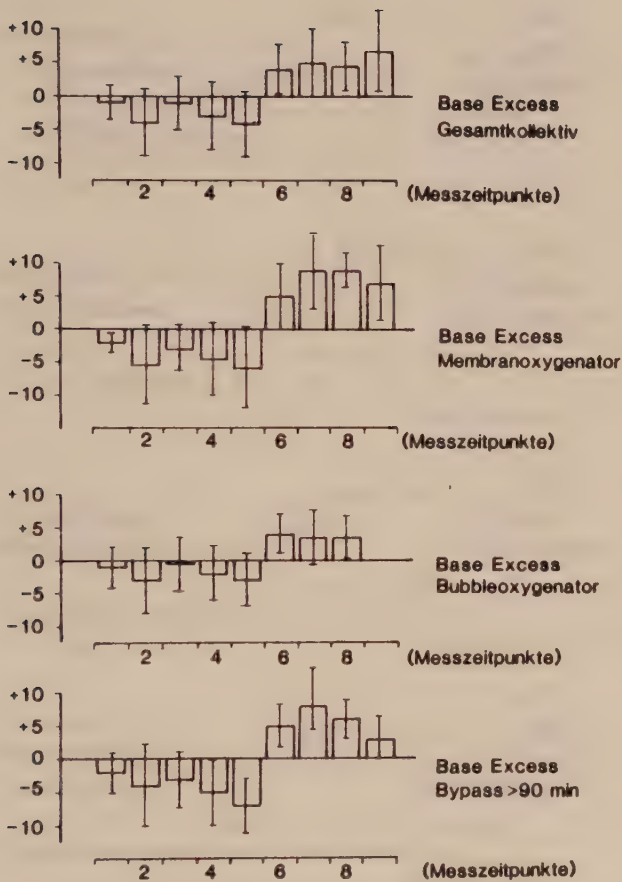


Abbildung 16:

Base excess in Gesamtkollektiv und Einzelgruppen

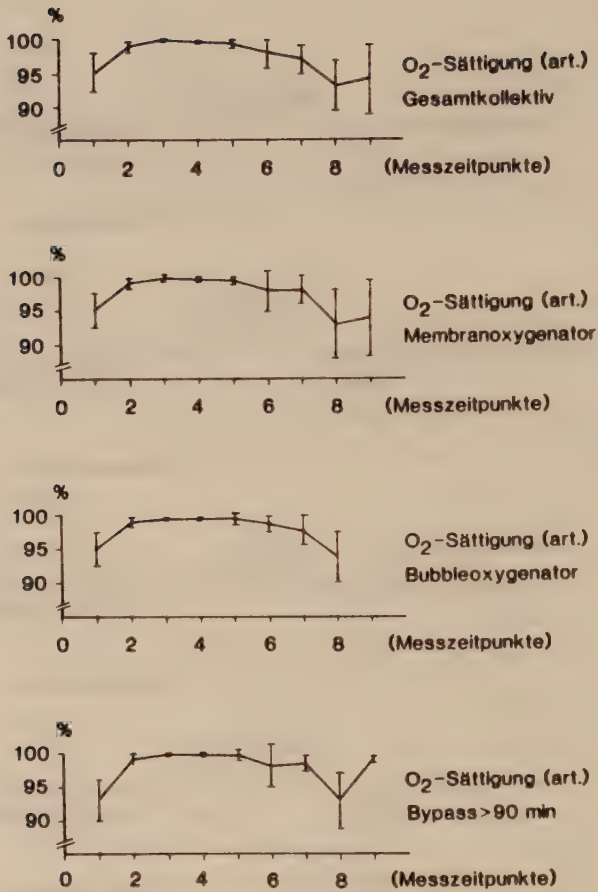


Abbildung 17:

Arterielle O_2 -Sättigung in Gesamtkollektiv und Einzelgruppen

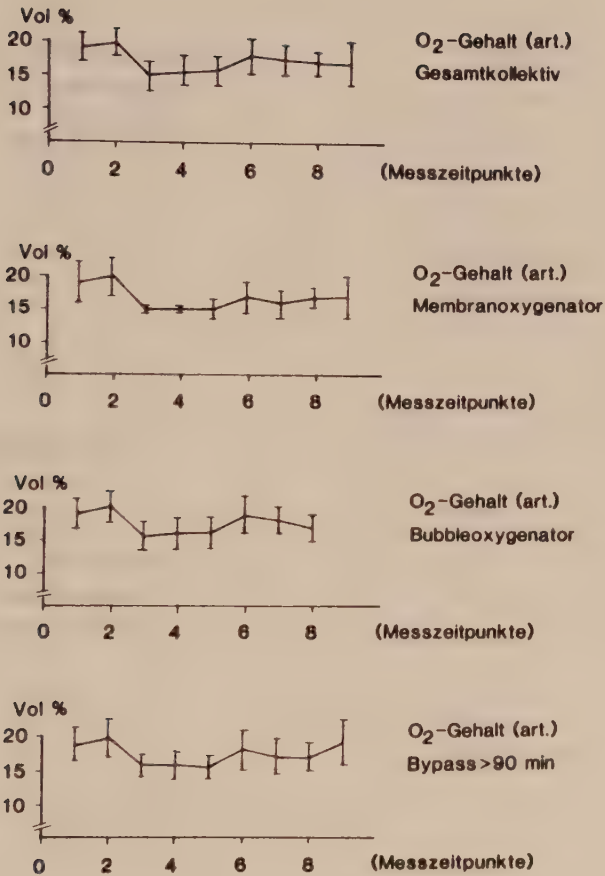


Abbildung 18:

Arterieller O₂-Gehalt in Gesamtkollektiv und Einzelgruppen

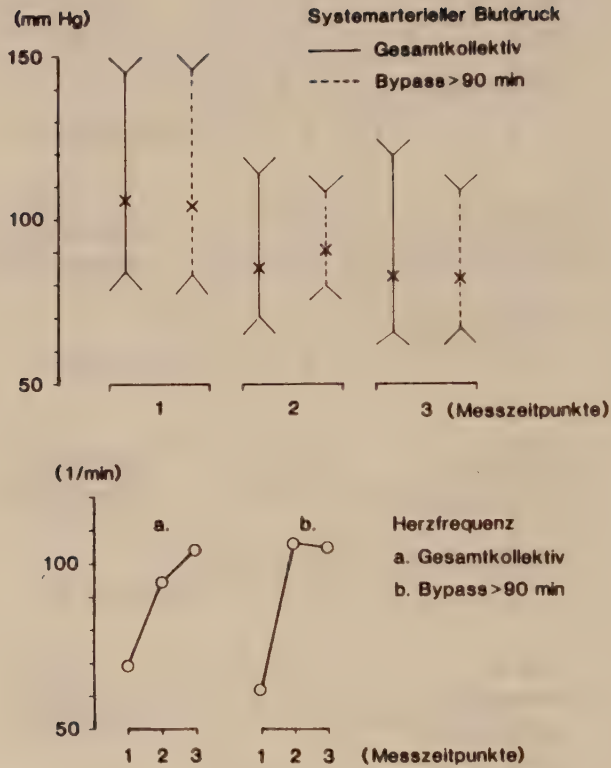


Abbildung 19:

Systemarterieller Blutdruck und Herzfrequenz im Gesamtkollektiv und bei Bypasszeit über 90 Minuten

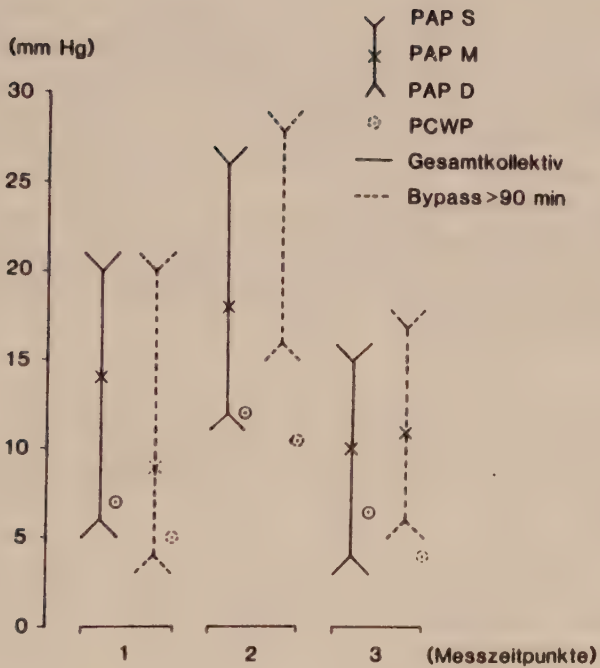


Abbildung 20:

Pulmonal-arterielle Druckwerte und pulmonal-kapillärer wedge-pressure im Gesamtkollektiv und bei Bypasszeit über 90 Minuten

4. DISKUSSION

4.1 Ätiologie, Pathogenese, funktionelle und morphologische Veränderungen bei ARDS

Ebenso zahlreich wie die verschiedenen gebräuchlichen Synonyme für den Begriff "Akutes Lungenversagen" (vgl. 7) sind die unterschiedlichen Ursachen, die zum klinischen Bild der respiratorischen Insuffizienz führen. Durch ihre zentrale Lage im Kreislauf und die Vulnerabilität ihrer Struktur wird die Lunge zum Erfolgsorgan eines pathologischen Geschehens, das auf eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen mit einem relativ uniformen Erscheinungsbild und typischen pathophysiologischen Veränderungen reagiert (77,7).

Zu den auslösenden Mechanismen eines akuten Lungenversagens auf aerogenem Weg zählen mechanische Faktoren und die Sauerstofftoxizität. Mangelnde Alveolarbelüftung führt zu Bronchialobstruktion, "gas trapping" und Atelektasen; funktionell zeigt sich die Störung der Atemmechanik in der Abnahme von FRC und Compliance sowie Zunahme von closing volume, pulmonalem Gefäßwiderstand, Shuntvolumen und $AaDO_2$.

Hohe O_2 -Konzentrationen bewirken eine Schädigung der Endothelzellen, Zerstörung der Alveolarepithelien und den Austritt von Flüssigkeit in Interstitium und Alveolen. Durch eine regenerative Fibrose wird die ödematös bedingte Abnahme der Diffusionskapazität zusätzlich verstärkt (7).

In Tierexperimenten mit ECC wurde die Perfusionslunge als Form eines toxischen Schocks durch eine aus dem Tier selbst oder aus der Herz-Lungen-Maschine stammende

Substanz beschrieben (78). Für ätiologisch bedeutsam hielt man dabei vor allem das Perfusat, da es durch einen zweifachen Zugang über bronchiale Kollateralgefäße und die Pulmonalarterie die Lunge doppelt schädigen kann (145).

Am Anfang der verschiedenen Entwicklungsstadien in der Pathogenese des akuten Lungenversagens steht meist eine Perfusionsstörung, die in der Folge zu Permeabilitätsstörungen und damit zum Lungenödem führt (77).

Pathologisch-anatomisches Substrat der Mikrozirkulationsstörung sind Thrombozytenaggregate, Fibrinthromben und gemischte Thromben sowie hyaline Mikrothromben als Ausdruck einer disseminierten intravasalen Gerinnung (77, 7).

Neben dieser schockbedingten Zirkulationsstörung kann die Lungenstrombahn auch durch Embolien verlegt sein (77).

Ausschlaggebend im Rahmen der Perfusionsstörung ist nicht das rein mechanische Hindernis, sondern die durch Stase, Hypoxie und Azidose verursachte funktionelle Schädigung der Endothelzellen. Aus dem humoralen Mechanismus der Freisetzung vasoaktiver Substanzen, wie z.B. Serotonin, ATP-ADP, Histamin, Bradykinin, "slow reacting substance" und "pulmonary lesion factor" resultiert eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf.

Dieses "release syndrome" führt zu einer zunächst interstitiellen, dann alveolären Ödembildung. Kommt es nach dem Zelluntergang der Kapillarendothelien auch zu einer Schädigung der Alveolarepithelien, so führt der

Untergang der Typ II-Pneumozyten zu einer Störung des Surfactant-Systems und zur Bildung hyaliner Membranen durch die Polymerisation extravasierter Fibrinmonomere (77, 7).

Zusätzlich kommt beim extrakorporalen Kreislauf wie bei Stoffwechselstörungen der Alveolarzelle (Hypoxie, Hyperkapnie) eine Surfactant-Produktionshemmung zustande (7).

Der vermehrte Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium verbreitert die O_2 -Transportstrecke und bewirkt damit eine Diffusionsstörung. Der Übertritt von Plasmaproteinen ins Interstitium bei fortschreitender Permeabilitätsstörung und die hämodilutionsbedingte Senkung des kolloidosmotischen Druckes reduzieren die transkapilläre Druckdifferenz und führen ebenso wie eine Flüssigkeitsüberladung zu einer Verstärkung des Lungenödems.

Gleichsinnig wirken eine Erhöhung des Kapillardruckes, z.B. bei Linksherzinsuffizienz, sowie die verstärkte Lungenretraktionskraft infolge erhöhter Oberflächenspannung (7, 77).

Ein entscheidendes Phänomen bei der Entstehung eines ARDS ist somit die vermehrte Flüssigkeitsfüllung der Lunge, die in drei Phasen abläuft:

- a. Rein interstitielles Lungenödem,
- b. Übertritt in die Alveolen ("wet lung"),
- c. Alveoläres Lungenödem (77).

Die respiratorische Funktion wird durch das polyätiologische Geschehen der respiratorischen Insuffizienz in folgender Weise beeinflusst:

Aufgrund der verminderten Compliance steigt der Beatmungsdruck. Die FRC nimmt ab, closing volume und pulmonaler Gefäßwiderstand nehmen zu. Durch Bronchiolen- und Alveolarkollaps und Atelektasenbildung erhöht sich die Shuntdurchblutung. Die vermehrte venöse Beimischung verursacht eine erhöhte $AaDO_2$.

Zusammen mit gesteigerter Totraumbelüftung kommt es zu einer Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und einer generalisierten Hypoxie (7, 77). In der Spätphase des ARDS können Mesenchymproliferation, Bildung kollagener Fasern und eine Lungenfibrose zu einer irreversiblen Diffusionsstörung der karnifizierten Lunge führen (77).

Daß die Prognose hinsichtlich der pulmonalen Leistungsfähigkeit aber selbst bei Schocklunge mit schwersten funktionellen und radiologischen Veränderungen gut ist, beweisen Spätuntersuchungen (110), die zwei bis drei Jahre nach traumatischem oder septischem Schock außer einer Tendenz zu alveolärer Hyperventilation und einer leicht erhöhten $AaDO_2$ keine ausgeprägten Residuen erkennen lassen.

Andererseits zeigen innerhalb von fünf Minuten nach ECC entnommene Lungenbiopsien bereits pathomorphologische Veränderungen der Alveolarstruktur, die in ähnlicher Weise auch bei verschiedenen Schock- und Traumaformen gefunden werden: Während man lichtmikroskopisch außer einer verminderten Zahl von Einschlüssen in granulierten Pneumozyten als frühestes Zeichen einer Surfactant-schädigung (123) nur leichte Ödembildung sieht, deckt die elektronenmikroskopische Untersuchung in den meisten Fällen deutliche Veränderungen der Ultrastruktur auf: Schwellung der Alveolarepithel- und Endothelzel-

len, interstitielles Ödem bzw. Blutungen und Schädigung der Mitochondrien und Lamellenkörperchen stellen charakteristische pulmonale Befunde nach mehr als 60 Minuten Bypassdauer dar, die bei Perfusionszeiten über 150 Minuten wesentlich ausgeprägter sind (105, 3, 1).

Das Schädigungsmuster der granulären Alveozyten nach ECC besteht außer den erwähnten degenerativen Veränderungen auch in vermehrter Syntheseaktivität und erhöhter Sekretionsleistung der intakten Zellen (2). Schwere Lungenparenchymschäden werden dabei nur bei Akkumulation oder Zerstörung der PMN-Leukozyten beobachtet (105). Die meisten Patienten tolerieren den cardiopulmonalen Bypass ohne schwere pulmonale Insuffizienz (145).

4.2 Blutgasalteration bei ECC: Ursachen und Folgen

Trotz technischer Verbesserungen, wie linksventrikulärer Dekompression, arterieller Blutfiltration und statischer Blähung der Lunge, kommt es aber gelegentlich immer noch zu pulmonaler Dysfunktion nach cardiopulmonalem Bypass, die durch erhöhte $AaDO_2$, erniedrigten PO_2 und verminderte Compliance gekennzeichnet ist (60). Dabei sind die zugrundeliegenden anatomischen Gefäßveränderungen eine der Ursachen für die postoperative Störung des Gasaustausches (147).

Ein intramurales Ödem kann durch Einengung oder Verschuß distaler Luftwege zu intrapulmonalen Shunts und erhöhter $AaDO_2$, bzw. durch Verengung von Pulmonalarterien zu erhöhtem Lungengefäßwiderstand führen (60).

Eine andere Erklärung für die Vermehrung der venösen

Beimischung auf bis zu 25 % des HZV wäre die Bildung von Atelektasen durch unzureichende nutritive Versorgung der Lunge, die während der ECC nur 2-3 % des HZV über die Bronchialarterien erhält (6).

Tierexperimentell läßt sich ein gesteigerter intrapulmonaler Shunt auf eine Vaskulitis zurückführen, die durch denaturierte Bestandteile homologen Blutes nach der Passage durch die Herz-Lungen-Maschine entsteht (131).

Die Eröffnung der Pleura im Rahmen von Bypass-Prozeduren führt vor allem bei Kindern durch Lungenretraktion, Erhöhung der Oberflächenspannung und Sekretstau ebenfalls zu einer Steigerung der $AaDO_2$ (46).

Bei unserem Patientengut lag die $AaDO_2$ präoperativ im Normbereich; obwohl sie während der Narkose deutlich anstieg und nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine pathologisch hohe Werte erreichte, zeigt die weitgehende Normalisierung innerhalb von sechs Stunden, daß es sich hierbei um eine vorübergehende, funktionelle Verteilungsstörung ohne bleibende pathologisch-anatomische Veränderungen handelte.

Die an anderer Stelle (59) durch kontinuierliche PO_2 -Kontrolle dokumentierten hypoxischen Phasen zu Beginn des Bypass sowie in der Aufwärmphase am Ende der Perfusion konnten durch die hier durchgeführten PO_2 -Einzelmessungen nicht verifiziert werden. Als besonders kritisch wurde von anderen Autoren die erste postoperative Stunde bewertet, weil in dieser Zeit bei hohem peripheren Widerstand und niedriger Herzleistung die Sauerstoffaufnahme ungenügend ist.

Doch auch während der ECC ist die O_2 -Aufnahme stärker herabgesetzt, als aufgrund der Hypothermie allein zu erwarten ist; erklärbar ist dies durch einen limitierten Schockzustand wegen einer Verteilungsstörung des Blutflusses (141) oder eine Zunahme der O_2 -Affinität aufgrund reduzierter 2,3-DPG-Konzentration. Da deswegen das "funktionelle", verfügbare Hämoglobin während der Hypothermie nur ca. 4 g % anstelle der im Durchschnitt gemessenen 10 g % beträgt, besteht so trotz des deutlich reduzierten Sauerstoffverbrauchs die Gefahr einer Gewebshypoxie (39).

Neuere Untersuchungen halten bei einer Temperatur von 25 bis 28 Grad Celsius dennoch einen Flow von nur 1,2 Liter/min/m² für ausreichend (61).

Die Kombination von peripherer Minderperfusion mit niedrigem kapillären PO_2 und daraus resultierender "hypoxic acidosis" (22) einerseits sowie arterieller metabolischer und respiratorischer Alkalose andererseits kann auch bei hohem arteriellen PO_2 zu einem "dissoziierten Schockzustand" führen, wie frühere Verlaufsuntersuchungen von HAMER et al. zeigen (54).

Die Blutgaswerte der vorliegenden Untersuchung stimmen nur zum Teil mit den dort zitierten überein: Zwar liegt auch bei unserem Patientengut der pCO_2 im infranormalen Bereich, doch der ebenfalls nachgewiesene Anstieg von pH-Wert, base excess und Standard-Bikarbonat setzt erst nach Ende der ECC ein. Dies hat auch Konsequenzen für die Regulation des postoperativen Sauerstoffverbrauchs, denn der Gesamt- O_2 -Verbrauch nimmt mit sinkendem pCO_2 bzw. ansteigendem pH-Wert zu (119).

Die postoperativ oft erheblich gesteigerte Atemarbeit

mit erhöhtem O_2 -Verbrauch erfordert so auch ohne die Entwicklung eines manifesten ARDS Respiratortherapie bis zur Stabilisierung von Oxygenation, Kreislauf und Säure-Basen-Gleichgewicht; die zweitägige perioperative Verlaufskontrolle unserer Patienten stimmt mit dieser Beobachtung überein.

Die höchste Komplikationsrate an schweren respiratorischen Störungen zeigen dabei im allgemeinen Mitralklappen- bzw. Mehrklappen-Vitien, wobei hohes Alter des Patienten und erhöhter Lungengefäßwiderstand Risikofaktoren darstellen (45, 104).

4.3 Kininogene und ACE: Veränderung nichtrespiratorischer Funktionen der Lunge bei ECC

Obwohl die Lunge primär dem Gasaustausch dient, hat sie auch wichtige nichtrespiratorische Funktionen (50). Bereits 1897 betonten BOHR und HENRIQUES, daß die Lunge nicht nur ein passiver Austauscher von Sauerstoff und Kohlendioxid ist, sondern sich auch durch aktiven Metabolismus auszeichnet (116).

Die pulmonale Zirkulation kann als hochwirksames "biochemisches Filtersystem" ähnlich effektiv wie die Leber funktionieren (49), und die Veränderungen vieler Substanzen im Lungengefäßsystem können zu Komplikationen nach cardiopulmonalem Bypass beitragen.

Ein möglicher gemeinsamer Mechanismus der eingeschränkten metabolischen Funktion der Lunge nach Bypassoperationen könnte dabei die akute Störung der pulmonalen Mikrozirkulation sein, die nach längeren Perfusionszeiten häufig beobachtet wird. Eine ausgedehnte Schädi-

gung der Lungenendothelzellen kann so der Auslöser für ein Multi-Organversagen werden (101).

Die Interposition der pulmonalen Zirkulation zwischen rechtem und linkem Herz führt zu einer einzigartigen strategischen Position der Lungen-Endothelzellen im Kreislauf:

Innerhalb des auf ca. 1500 Meilen Länge geschätzten Kapillarbettes bilden sie eine ca. 70 qm große Austauschoberfläche, die mit dem gesamten Herzzeitvolumen in Kontakt kommt und mehrmals in der Minute vom zirkulierenden Blutvolumen durchströmt wird. Durch die direkte Freisetzung ihrer Produkte oder Metabolite in die systemische Zirkulation sind diese Zellen der letzte Punkt, an dem die Zusammensetzung des arteriellen Blutes beeinflusst werden kann.

Morphologisch sind die Endothelzellen des pulmonalen Gefäßsystems durch ihre extreme Dünne, ihren Reichtum an pinozytotischen Vesikeln ("caveolae intracellulares") und die große Zahl intramembranöser Proteine mit strukturellen und enzymatischen Funktionen gekennzeichnet (111).

"Thus, the lung is not just for breathing": zu den metabolischen Funktionen dieses Organs zählen u.a. biosynthetische, sekretorische, antibakterielle, entgiftende und auch endokrine Aktivitäten (116): Die an Hydrolasen und Immunglobulin reichen Alveolarmakrophagen stellen den Hauptabwehrmechanismus gegen Bakterien dar (116): Lungenendothelzellen greifen mit einem Plasminogenaktivator in die Fibrinolyse ein, Lungenmikrosomen können die Gerinnung aktivieren (111).

Die Surfactantproduktior der Typ II-Pneumozyten ist ein

Beispiel für die aktive Proteinsynthese der Lunge; die Bildung von Fettsäuren sowie die Entwicklung von Chylomikronen durch eine Lipoproteinlipase zählen ebenfalls zu den biosynthetischen Aufgaben (111, 116).

Neben der Beeinflussung des Nukleotidstoffwechsels durch Elimination von ATP und 5-AMP (111) besteht eine weitere, bedeutende metabolische Funktion der Lunge in der pO_2 -abhängigen (140) Regulation der arteriellen Blutspiegel bestimmter vasoaktiver Substanzen (116, 49).

So werden z.B. die biogenen Amine Serotonin (5-HT) und Noradrenalin während einer einzigen Passage durch die pulmonale Zirkulation durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) rasch inaktiviert (49, 100, 111).

Während hypotherme Perfusion der Lungen (6 Grad Celsius), verschiedene Medikamente, Anoxie, Halothan und N_2O den Abbau von Noradrenalin und zum Teil von Serotonin vermindern (49), ist die pulmonale Extraktion beider biogener Amine nach cardiopulmonalem Bypass (48), insbesondere in Kombination mit einer pulmonalen Hypertension, vermehrt. Eine mögliche Ursache ist dabei die verstärkte passive Aminfreisetzung wegen der Permeabilitätserhöhung der Kapillaren durch Kinine oder andere Substanzen (47).

Während die Prostaglandine PGA_1 und PGA_2 die Lunge ohne signifikante Veränderung ihrer biologischen Aktivität passieren, werden die Prostaglandine der Serien E und F (PGE_1 , PGE_2 und PGF_2) durch das Enzym 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase (PGDH) zu etwa 80 % inaktiviert.

Andererseits können Kulturen von pulmonalen Endothelzellen mit Hilfe mikrosomaler Prostaglandin-Synthetase dieselben Prostaglandine aus Arachidonsäure synthetisieren (49, 111).

Die Auswirkung des cardiopulmonalen Bypass auf die Prostaglandine zeigt sich in einem signifikanten Anstieg von immunreaktivem PGE mit konsekutivem Abfall des Gesamtgefäßwiderstandes (100). Die Peptidyl-dipeptidase Angiotensin-converting enzyme (ACE), ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 150 000 Dalton (121), wurde erstmals 1956 von SKEGGS aus dem Plasma isoliert (122).

Obwohl ACE im Blut sowie in verschiedenen anderen Geweben (u.a. Gehirn, Niere und Testikel) (107) löslich bzw. membrangebunden vorkommt (129, 18), wurde von NG und VANE 1967 (vgl. 93) als Hauptort der Enzymaktivität die Lunge mit ihrem extrem hohen ACE-Gehalt (64) gefunden und durch OPARIL 1971 bestätigt (94).

Auch experimentell wird eine maximale Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II durch das Lungen-ACE schon nach 6 bis 8 Minuten, durch das Plasmaenzym erst nach ca. 45 Minuten erreicht (66).

Wie RYAN 1975 zeigen konnte (112), befindet sich das ACE der Lunge in Form von Enzym-"clusters" in pinozytischen Vesikeln ("caveolae intracellulares") der lumenbegrenzenden Wand der Kapillarendothelien (128, 64); eine Untersuchung menschlicher Endothelzell-Kulturen ergab den gleichen Befund (68).

Da die Schädigung dieser Endothelzellen als führender pathogenetischer Faktor bei ARDS gilt und in geringe-

rem Maße auch nach cardiopulmonalem Bypass beobachtet wird (127, 42, 18), wurde versucht, das hierbei freigesetzte ACE als Markerenzym für verschiedene Formen der akuten Lungenschädigung heranzuziehen; seine prognostische Bedeutung erwies sich jedoch als gering. Während Hyperoxie die ACE-Aktivität signifikant verringerte (32), wurde tierexperimentell in der Frühphase eines toxisch bedingten Lungenversagens bzw. nach hypovolämisch-traumatischem Schock vorübergehend ein erhöhtes Serum-ACE bei gleichzeitig reduziertem Lungen-ACE nachgewiesen (63, 64, 106).

Dagegen zeigen klinische Studien bei ARDS-Patienten deutlich erniedrigte Serum-ACE-Spiegel (5, 127, 128, 64, 16, 42). Die scheinbare Diskrepanz der Ergebnisse erklärt sich durch den unterschiedlichen Zeitpunkt der ACE-Analyse (Frühkontrolle nach akuter Noxe im Tierversuch gegenüber späteren Messungen bei progredientem ARDS).

Doch auch ohne Entwicklung eines "postperfusion lung syndrome", der spezifischen ARDS-Form nach cardiopulmonalem Bypass, kommt es während der ECC zu einer Verminderung der Serum-ACE-Aktivität (38); bereits fünf Minuten nach Bypassbeginn wurde ein ACE-Abfall auf 58 % des Ausgangswertes beobachtet (80).

Diese vor allem bei Mitralklappen-Operationen ausgeprägte Abnahme der ACE-Aktivität wurde von CLAREMONT (18) nicht als hämodilutionsbedingter Artefakt oder Enzymdenaturation in der Herz-Lungen-Maschine, sondern als Resultat einer pulmonalen Endothelschädigung gedeutet.

Hämodilution und Transfusionen erschweren die Interpre-

tation von Enzym-Konzentrationsveränderungen nach ECC; deshalb wurden auch bei unseren Patienten die ACE-Werte entsprechend der Gesamt-Eiweißkonzentration korrigiert. Der unter diesen Bedingungen ermittelte ACE-Abfall um ca. 30 % während der Bypassphase und insbesondere die erneute Reduktion von ACE um ca. 26 % bei gleichzeitiger Gesamt-Eiweiß-Zunahme 6 bis 24 Stunden postoperativ sprechen auch in unserem Patientengut für eine tatsächliche Abnahme der ACE-Aktivität.

Da das Serum-ACE immunologisch und katalytisch mit dem pulmonalen ACE identisch ist (28, 4, 5) und zu ca. 42 % aus den Lungen-Endothelzellen stammt, kann aus den gemessenen Serum-ACE-Veränderungen auf eine Beeinträchtigung der ACE-Synthese in der Lunge kurz nach Bypassbeginn geschlossen werden (18, 80).

Daß dabei trotz des Ausschlusses der Lunge von der Zirkulation bei ECC dennoch Angiotensin II im Plasma meßbar ist, weist darauf hin, daß auch eine extrapulmonale ACE-Aktivität existiert und die Lunge zwar die wichtigste, aber nicht die einzige ACE-Quelle darstellt (126, 37).

Die von HEMPELMANN (59) beschriebenen niedrigen pO_2 -Werte bei Beginn und Ende des cardiopulmonalen Bypass könnten ebenfalls für den ACE-Abfall bei ECC verantwortlich sein, da im Tierexperiment akute Hypoxie die ACE-Aktivität in Lunge und Systemkreislauf reversibel vermindert. Da die zweite Funktion von ACE in der Inaktivierung von Bradykinin in der Lunge besteht (33, 124) (Synonym: Kininase II), führt die Hemmung dieses Enzyms nicht nur zu einer verminderten Angiotensin II-Produktion, sondern auch zu einer vermehrten unmetabolisierten Lungenpassage von Bradykinin (125, 132, 75),

das normalerweise dort durch die Kininase II-Wirkung innerhalb weniger Sekunden 80 bis 95 % seiner biologischen Aktivität verliert (107).

Die Hauptwirkungen der Kinine, einer Gruppe niedermolekularer, vasoaktiver Peptide mit der gemeinsamen Aminosäure-Sequenz von Bradykinin, bestehen neben Histaminfreisetzung, Schmerzerzeugung und Leukotaxis in der Kontraktion glatter Muskulatur, Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität (29, 24, 70). Dabei beeinflussen die Kinine den Gefäßtonus außer durch direkte Effekte auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren auch indirekt über eine differente Aktivierung der Synthese verschiedener Prostaglandine (107, 86).

Eine hypoxiebedingte Hemmung der ACE-Aktivität sowie generell die Ausschaltung des für den Kininabbau entscheidenden Lungenkreislaufs während ECC setzt die pulmonalen Gefäße verstärkt der ödembildenden Wirkung des akkumulierten Bradykinin aus; pulmonale Vasodilatation mit vermehrtem Blutvolumen und erhöhte pulmonale Flüssigkeits- und Proteinextravasation können so zu interstitiellem Lungenödem und "postperfusion lung syndrome" führen (96, 79, 29).

Neben Kininen gelten auch Amine, Prostaglandine, Serotonin und freie Fettsäuren als Ursache für die Zunahme des extravaskulären Lungenwassers infolge "capillary leak syndrome" sowie für interstitielle Lungenblutungen durch erweiterte "tight junctions" (138).

Von einigen Autoren wird die Steigerung der Lungengefäßpermeabilität durch Bradykinin jedoch angezweifelt (87). Die Kinine entstehen durch die proteolytische Aktivität von Kallikreinen (= Kininogenasen) aus ihren

inaktiven Precursoren, den Kininogenen. Diese α -2-Plasmaglobuline werden in der Leber synthetisiert. Während das low molecular weight kininogen, LMWK (Molekulargewicht: ca. 68 000) als Substrat für Gewebekallikrein zur Bildung des Dekapeptids Kallidin (= Lysyl-Bradykinin) dient, wird durch Plasma-Kallikrein aus high molecular weight kininogen, HMWK (Molekulargewicht: ca. 110 000) das Nonapeptid Bradykinin freigesetzt.

Für die Umwandlung von Prä-Kallikrein in Plasmakallikrein ist die Aktivierung von Faktor XII (Hageman-F.) nötig; da dies beim Kontakt mit negativ geladenen Fremdoberflächen wie z.B. Glas, Kaolin und Kollagen geschieht, ist eine sequentielle Aktivierung des Plasmakallikrein-HMWK-Bradykinin-Systems in der Herz-Lungen-Maschine denkbar (85, 72, 24, 70, 107, 86).

Für diese Hypothese sprechen auch der beim Kontakt mit Fremdoberflächen in der Herz-Lungen-Maschine nachgewiesene Präkallikrein-Verbrauch (30) sowie die Möglichkeit, durch die Vermeidung eines Blut-Glas-Kontaktes im Tierversuch eine Transfusionsreaktion nach ECC abzumildern (71).

Wegen der raschen Inaktivierung durch Kininasen (Halbwertszeit: ca. 45 sec., vgl. 86) lassen sich freie Kinine in der Zirkulation schwierig nachweisen; deshalb wurde versucht, die Aktivität des Kallikrein-Kinin-Systems anhand der Plasma-Kininogen-Konzentration zu beurteilen; diese Methode hat jedoch den Nachteil geringer Sensitivität (107).

Über die Bewertung der Kininentstehung anhand von Änderungen des Kininogenspiegels sowie die Rolle des Kininsystems während ECC bestehen widersprüchliche An-

sichten: Nach Meinung von BERRY kann aus einer Kininogenabnahme während ECC nicht auf eine Kininfreisetzung geschlossen werden (8). SEIDEL et al. (120) hielten den Kininogenabfall wegen der parallelen Plasmaproteinverminderung für einen reinen Hämodilutionseffekt und konnten zudem eine simultane Abnahme des Kinin-Spiegels nach ECC-Beginn demonstrieren.

WIEGERSHAUSEN et al. dagegen beobachteten bei Verwendung eines Kallikrein-Trypsin-Inhibitors eine Hemmung des Kininogen-Abfalls während ECC und vermuteten eine gemeinsame Aktivierung von Blutgerinnung, Fibrinolyse und Kininsystem durch den Hageman-Faktor (150).

Eine Zunahme der Bradykinin-Konzentration mit gleichzeitigem Bradykininogen-Abfall bei Senkung der Körpertemperatur auf 18 Grad Celsius wurde von PANG nachgewiesen; sie konnte zeigen, daß der hypothermiebedingte Bradykininanstieg durch die Ausschaltung von ACE während des cardiopulmunalen Bypass noch weiter verstärkt wird und hielt eine Kälte-induzierte Kallikreinaktivierung für die Ursache der vermehrten Bradykininentstehung (97).

Eine Verbindung der gegensätzlichen Standpunkte gelang NAGAOKA und KATORI unter Beachtung des Zeitfaktors: Der Kininogenabfall bei ECC-Beginn wurde mit Hämodilution erklärt und eine Kininbildung zu diesem frühen Zeitpunkt ausgeschlossen, da weder freies Kinin noch eine echte Kininogenabnahme in Relation zum Plasmaprotein nachweisbar war.

Dagegen wurden der steigende tatsächliche Kininogenverbrauch und die Zunahme der Kininspiegel bei Ausdehnung der Bypassdauer über 60 Minuten mit der Aktivierung des

Kinin-Systems in der Herz-Lungen-Maschine begründet, da sich zwar Kinin- bzw. Kininogenkonzentrationen, nicht aber die Kininaseaktivität des zur bzw. von der Maschine ausströmenden Blutes unterschieden (90).

Auch in unserer Untersuchung zeigt das Gesamt-Kininogen ein ähnliches Verhalten: In Relation zum Gesamteiweiß bleibt seine Konzentration zunächst relativ konstant, wobei hier allerdings während der gesamten Bypasszeit keine signifikante Verminderung auftrat. Erst 24 Stunden postoperativ wurde ein Minimalwert erreicht, der wegen der gleichzeitig gestiegenen Gesamteiweiß-Konzentration als tatsächlicher Kininogenverbrauch gedeutet werden kann.

Die im Gegensatz zum LMW-Kininogen auch schon während der Bypassphase sichtbare Abnahme des HMW-Kininogens kann durch selektive Aktivierung von Plasmakallikrein verursacht sein. Ein weiteres Absinken der Kininogenspiegel bei wieder steigendem Hämatokrit und Gesamteiweiß zum Ende der ECC wurde auch von DEKLERK et al. beobachtet und als Kinin-Liberierung aufgefaßt (29).

Da bei unseren Patienten das freie Kinin nicht bestimmt wurde sowie ein unspezifischer Kininogenabbau durch Granulozyten-Proteinasen ohne Freisetzung von Kininaktivität möglich ist (31), erscheint es in der vorliegenden Studie als nicht zulässig, aus der ACE-Verminderung und dem Kininogenverbrauch nach Ende der ECC eine Aktivierung des Kininsystems mit möglicher Beeinträchtigung der postoperativen Lungenfunktion abzuleiten.

4.4 Einfluß der ECC auf systemische und pulmonale Hämodynamik

Die nicht-respiratorischen enzymatischen Funktionen der Lunge wirken sich aber nicht nur auf dieses Organ selbst aus; besonders wenn die metabolische Kapazität des Lungengefäßsystems experimentell (Bleimycin, Hyperoxie) oder durch cardiopulmonalen Bypass beeinträchtigt wird, zeigt sich die Interaktion von Lungenfunktion und systemischer Physiologie (100).

Verschiedene Hormone, aber auch Medikamente werden in der Lungenzirkulation inaktiviert (Bradykinin, Prostaglandine E und F, Propranolol); manche Substanzen passieren die Lunge unverändert (Adrenalin, Angiotensin II, Prostaglandine A₁ und A₂). Durch ihre zentrale Lage und ihre selektive Wirkung auf die einzelnen Agentien kann die Lunge so die arteriellen Blutspiegel vasoaktiver Hormone in der nachgeschalteten systemischen Zirkulation regulieren (50, 49).

In der Elektrolyt- und Kreislaufregulation insbesondere unter Operations- und Anästhesiebedingungen spielt dabei das Renin-Angiotensin-System eine wichtige Rolle (58).

Die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I erfolgt bei Blutdruckabfall durch die Renin-Aktivität in der Niere; da die weitere Konversion zu Angiotensin II, der stärksten vasokonstriktorisches Substanz, eine der Aufgaben des pulmonalen ACE ist, nimmt die Lunge mit dieser enzymatischen Teilfunktion direkten Einfluß auf die systemische Hämodynamik.

Der Beginn des cardiopulmonalen Bypass ist oft durch

eine signifikante Verminderung von arteriellem Mittel-
druck und peripherem Gefäßwiderstand mit kompensatori-
scher HZV-Steigerung gekennzeichnet; diese initiale Hy-
potension kann durch Hypothermie-bedingte Vasodilata-
tion, aber auch durch Hämodilution verursacht sein,
denn insbesondere durch die Verwendung blutfreier "pri-
ming volumes" wird die Viskosität erniedrigt (89, 103,
52).

Während der Perfusion jedoch nimmt der systemische Wi-
derstand zu, und seit der Erstbeschreibung 1973 (36)
wurden zunehmend häufig periphere Vasokonstriktion und
Hypertension in der frühpostoperativen Periode nach ECC
beobachtet.

TAYLOR et al. konnten während und nach nicht-pulsatilem
cardiopulmonalen Bypass deutlich erhöhte Angiotensin
II-Plasmaspiegel messen und sahen deshalb die Ursache
der "postbypass hypertension" mit "low output syndrome"
in einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems wäh-
rend der ECC (135).

Die kausale Beziehung zwischen erhöhter Angiotensin II-
Konzentration und zunehmender Vasokonstriktion bei car-
diopulmonalem Bypass wurde vom gleichen Autor durch
Verwendung eines ACE-Hemmers bestätigt, der eine Ver-
minderung des Gefäßwiderstandes und einen Anstieg des
Herzindex bewirkte (136).

Eine Zunahme des TPR mit HZV-Abfall wurde auch von PUT-
NAM beobachtet, der eine Angiotensin II-Wirkung mit
Hinblick auf die kurze Halbwertszeit jedoch auf wenige
Minuten nach ECC-Ende begrenzt sieht (103).

Die deutliche Abnahme der Angiotensin I und Angioten-

sin II-Konzentration sowie der arterio-venösen Angiotensin II-Differenz schließen nach Ansicht von HECK eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems bei der postoperativ häufigen Hypertonie weitgehend aus (58).

TOWNSEND konnte weder einen Anstieg der Renin-Konzentration noch einen hypotensiven Effekt bei Anwendung des Angiotensin-II-Blockers Saralasin feststellen; er hielt eine ätiologische Rolle des Renin-Angiotensin-Systems nur postoperativ in Einzelfällen für möglich und bezweifelte deshalb die Verursachung einer perioperativen Hypertension durch Angiotensin II oder andere pressorische Hormone (139).

Dagegen beobachteten YAMASHITA et al. (153) einen bis zu 7,3-fachen Anstieg des Vasopressin-Spiegels während der ECC bei Kindern. Der Streß von Sternotomie und Wiederaufwärmung führt nach Auffassung von WATKINS zur Erhöhung der Plasma-Katecholaminspiegel, nicht jedoch von Renin (144).

Auch PITT beschrieb signifikant erhöhte Noradrenalin-spiegel besonders während und nach prolongiertem cardiopulmonalem Bypass, für die er jedoch eine eingeschränkte metabolische Abbaufunktion der Lunge aufgrund einer Mikrozirkulationsstörung verantwortlich machte (101).

Die Erhöhung von Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen während cardiopulmonalem Bypass deuteten WALLACH et al. (143) als verstärkte sympathikoadrenerge Antwort auf den "kontrollierten Schock" (153) der ECC.

FOUAD schließlich interpretiert diese Form der Hypertension als generalisierte Störung der Hämodynamik

durch einen Sympathikus-"overdrive": im einzelnen beschreibt er Blutdruckerhöhung und Zunahme des TPR ohne Änderung von cardiac index, Herzfrequenz, linksventrikulärer Ejektionsrate, ZVD und linkem Vorhofdruck (41).

Mit diesen Ergebnissen stimmen die hämodynamischen Meßparameter unserer Patienten nur zum Teil überein: Der ZVD blieb relativ konstant, HZV und Herzindex zeigten ebenfalls nur geringe Schwankungen. Da Schlagvolumen, Schlagindex, RVSWI und LVSWI nach Bypassende deutlich erniedrigt waren, dürfte die Herzfrequenz-Steigerung um ca. 34 % eher ein isolierter Kompensationsmechanismus der eingeschränkten ventrikulären Pumpleistung als das Resultat einer generalisierten sympathikoadrenergen Stimulation sein.

Gegen diese Hypothese einer allgemeinen, Katecholamin- oder Angiotensin II-induzierten Vasokonstriktion nach ECC spricht im vorliegenden Patientengut besonders die leichte Abnahme des systemarteriellen Blutdruckes mit geringer Verminderung des TPR im Vergleich mit den Ausgangswerten. Das Ausbleiben der vielfach beschriebenen (S.v.) "postbypass hypertension" bei den hier untersuchten Patienten läßt sich zwar mit der postoperativen Verminderung der ACE-Konzentration in Einklang bringen; die fehlende Angiotensin II-Bestimmung, die unbekannte Größe der extrapulmonalen Konversion sowie der mögliche Einfluß weiterer Faktoren auf den peripheren Widerstand lassen die Annahme einer direkten kausalen Beziehung jedoch nicht zu.

Die Auswirkungen der ECC auf die systemische Hämodynamik zeigen sich im vorliegenden Fall in einer verminderten ventrikulären Auswurfleistung. Das nach cardiopulmonalem Bypass nicht seltene Linksherzversagen kann

durch eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den Lungenkapillaren Ursache eines postoperativen Lungenödems werden (74); doch die durch Tachykardie kompensierte Schlagvolumen-Verminderung bei unseren Patienten hatte keinen Einfluß auf die pulmonale Hämodynamik: Sowohl der pulmonalarterielle Druck wie auch der PCWP lagen nach einer kurzfristigen Erhöhung bei Narkoseeinführung nach ECC-Ende sogar leicht unter den Ausgangswerten. Auch der pulmonale Gefäßwiderstand blieb zu allen drei Meßzeitpunkten im infranormalen Bereich.

Im Gegensatz dazu beobachtete YONG eine deutliche Zunahme des PVR nach zweistündiger Passage von Blut durch einen Bubble-Oxygenator und vermutete als Ursache eine durch Histamin und Serotonin induzierte pulmonale Vasokonstriktion (154).

Die fast unveränderten pulmonalen Druckwerte in der vorliegenden Untersuchung sprechen nicht für eine verstärkte Wirkung vasoaktiver Substanzen, wie z.B. von Kininen. Eine weitere nicht kardiogene Ursache für ein Lungenödem nach ECC ist der reduzierte kolloidosmotische Druck infolge hämodilutionsbedingter Hypoproteinämie (74).

Doch in unserem Patientengut stieg die Gesamtprotein-Konzentration innerhalb von 24 Stunden postoperativ kontinuierlich an. Da die Oxygenierung zu keinem unserer Meßzeitpunkte unzureichend war und nach ECC-Ende eine ausgeprägte Alkalose auftrat, fehlen auch die Voraussetzungen für eine hypoxische, durch Azidose potenzierte pulmonale Vasokonstriktion (82, 73).

Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes gelten als universelle Er-

scheinungsform eines ARDS (155); deshalb zeigt die pulmonale Hämodynamik unserer Patienten nach ECC keine Veränderungen im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz.

4.5 Vergleich von Bubble- und Membranoxygenator: Einfluß prolongierter Bypasszeit

Das "postperfusion lung syndrome" ist eine multifaktoriell verursachte pulmonale Funktionsstörung nach cardiopulmonalem Bypass; neben operationsspezifischen mechanischen Faktoren und pathologischen Veränderungen im Patientengut beeinflussen auch methodisch-technische Variablen der ECC das Auftreten dieser Komplikation:

Die Abhängigkeit z.B. hämodynamischer Parameter von der jeweiligen Bypasstechnik zeigen Untersuchungen von TAYLOR, der bei der Anwendung von pulsatilem cardiopulmonalem Bypass signifikant niedrigere Angiotensin II-Konzentrationen und einen fehlenden PVR-Anstieg zeigen konnte (134).

Auch nach Ansicht von PHILBIN vermindert der pulsatile cardiopulmonale Bypass mit seinen geringeren Anstiegen von Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin die Stressantwort und die pulmonale Hypertension nach ECC (99). Darüber hinaus führt der pulsatile Bypass zu einer geringeren Lungenschädigung, besserer Gewebeoxygenierung und verbesserter Organfunktion (34).

Seit dem ersten Einsatz eines Membranoxygenators durch CLOWES 1956 (21) ist auch der Oxygenatortyp Gegenstand der Diskussion um die Ätiologie von Komplikationen nach ECC. Dabei werden den gebräuchlichen Bubble-Oxygenato-

ren vor allem folgende Nachteile angelastet: Proteindenaturation mit pulmonaler Vaskulitis; PVR-Erhöhung durch Histamin- und Serotonin-Freisetzung; Hämolyse und Thrombozytendestruktion (15, 19).

Da in den Membran-Oxygenatoren ein direkter Blut-Gas-Kontakt vermieden wird, gelten sie als weniger traumatisch gegenüber den zellulären Blutbestandteilen. So wurden nach Beobachtung von VAN DEN DUNGEN (142) Thrombozytenfunktion und Gerinnungssystem durch Membranoxygenatoren weniger beeinträchtigt; PRANGER et al. stellten bei der Auswertung von pO_2 -Histogrammen eine bessere Gewebsoxygenierung durch Membranoxygenatoren nach ECC fest (102).

Auch unterschiedliche Auswirkungen auf die Hämodynamik wurden hervorgehoben: BYRICK stellte nur bei Verwendung von Bubble-Oxygenatoren eine postoperative Lungenfunktionsstörung mit erhöhtem PVR und vermehrtem extrazellulärem Lungenwasser fest (15).

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen zeigte in unserer Untersuchung kein Oxygenatortyp eindeutige Vorteile: Zwar lag bei Verwendung eines Membranoxygenators der pO_2 während der Perfusion höher, doch war der sonstige Verlauf der Blutgaswerte abgesehen von etwas stärkeren pH- und BE-Schwankungen weitgehend identisch mit der Bubble-Oxygenator-Gruppe.

Die ACE- und Kininogenspiegel verliefen ausgehend von verschiedenen Initialkonzentrationen praktisch parallel. Auch in den Auswirkungen auf die Hämodynamik unserer Patienten waren zwischen Bubble- und Membranoxygenatoren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Ein niedrigerer pO_2 während des cardiopulmonalen

Bypass mit Bubble-Oxygenator wurde ebenfalls von HICKS beobachtet, der im übrigen beide Oxygenatortypen für äquivalent im klinischen Gebrauch hielt (62).

Abgesehen von verschiedenen hohen Plasma-Hämoglobin-Spiegeln konnten auch SADE et al. (115) keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hämatologischer Parameter oder postoperativer Organfunktionen zwischen Bubble- und Membran-Oxygenator feststellen.

CLARK untersuchte bis zu 48 Stunden nach Bypassende Blutgase, Proteinfractionen und hämodynamische Parameter und kam dabei zu dem Resultat, daß bei Bypasszeiten unter zwei Stunden Membranoxygenatoren keine biochemischen oder hämatologischen Vorteile bieten (19).

Daß beim heutigen Stand der Technik weniger der Oxygenatortyp als die Perfusionszeit entscheidend ist, zeigten TABAK et al. am Beispiel der Erythrozyten-Überlebenszeit; nach drei Stunden Bypassdauer trat unabhängig vom verwendeten Oxygenator eine deutlich stärkere Erythrozytenschädigung auf (133).

Bei Perfusionszeiten über 150 Minuten findet man nach Angaben von ASADA auch deutlich ausgeprägtere ultrastrukturelle Veränderungen in der Lunge (3). Bereits bei einer Ausdehnung der ECC-Dauer über 60 Minuten beobachtete NAGAOKA einen gesteigerten Kininogen-Verbrauch und vermehrte Produktion freier Kinine (90).

Daß die Dauer des extrakorporalen Kreislaufs, insbesondere extrem lange Abklemmzeiten der Aorta ascendens, die postoperative Komplikationsrate entscheidend beeinflussen, wurde von GATTIKER gezeigt (45).

Dagegen hatte in unserem Patientengut die Bypassdauer nur geringen Einfluß auf die untersuchten Variablen: Während nach Beobachtungen von KIRKLIN der Effekt zunehmender Bypasszeit ab etwa 90 Minuten deutlich wurde (73), unterschieden sich unsere Patienten mit einer ECC-Dauer von über 90 Minuten in den ACE- bzw. Kininogen-Konzentrationen sowie in der Blutgasanalyse nicht signifikant vom Gesamtkollektiv; auffällig war lediglich ein stärkerer postoperativer HZV-Abfall in dieser Gruppe, der durch die längere coronare Ischämiezeit bedingt sein kann.

Unter der Einschränkung, daß in der vorliegenden Untersuchung die Grenze für den Begriff "prolongierte ECC-Dauer" niedriger angesetzt wurde als in der zuvor zitierten Literatur, ließ sich insgesamt unabhängig vom Oxygenatortyp kein Einfluß der Bypasszeit auf respiratorische und enzymatische Funktionen der Lunge feststellen.

4.6 ARDS nach ECC - Aktuelle Theorien zur Pathogenese der "postperfusion lung"

Blutgasalterationen, hämodynamische Veränderungen und Schwankungen der ACE- und Kininogen-Plasmaspiegel während und nach der ECC zeigen auch in der vorliegenden Untersuchung die Auswirkungen des cardiopulmonalen Bypass auf respiratorische, kardiozirkulatorische und biochemische Funktionen; eine klinisch manifeste pulmonale Komplikation im Sinne eines ARDS jedoch trat während des zweitägigen Beobachtungszeitraumes nicht auf. Diese sogenannte "Perfusionslunge", ein progredientes Lungenversagen, ist eine heute fast völlig verschwundene Komplikation nach ECC (45, 105).

Die postoperativen klinischen Störungen des "postperfusion Syndrome" oder "postpump syndrome" werden vor allem nach prolongierter ECC bedeutsam und bestehen in Gerinnungsstörungen, einer systemischen Entzündungsreaktion mit erhöhter Kapillarpermeabilität, interstitiellem Flüssigkeitszuwachs, Leukozytose und Fieber sowie in Funktionsstörungen von Lunge, Niere und ZNS (17).

Ob und wie die inzwischen etablierte ECC-Technik den Patienten schädigt, bleibt Gegenstand der Diskussion (73):

"The factors responsible for pulmonary damage following cardiopulmonary bypass have never been identified clearly" (56).

Bereits 1963 beschrieb NEVILLE in seinem Beitrag "Postperfusion Pulmonary Vasculitis" eine progrediente Zunahme polymorphonuklearer Leukozyten in den Lungenkapillaren nach ECC in Tierexperimenten und klinischen Stadien; in dieser Entzündungsreaktion sah er den Ursprung der "postperfusion lung", ohne allerdings die Ursache dieser intravaskulären Leukozytose erklären zu können (92).

Auch TIMMES et al. beobachteten bei Untersuchungen der Mikrozirkulation nach ECC eine Zunahme neutrophiler PMN-Leukozyten in Lungenbiopsien und führten zelluläre Schäden nach cardiopulmonalem Bypass auf die Sequestration und Membranzerstörung dieser Leukozyten mit Freisetzung ihrer lysosomalen Granula zurück (138).

Die Schädigung zirkulierender Leukozyten durch den Oxygenator stellt nach Auffassung von RATLIFF die Ursache für PMN-Mikroaggregation und Membranauflösung dar; er

konnte demonstrieren, daß ein schwerer Lungenparenchym-schaden eine große Anzahl bzw. die Schädigung von PMN-Leukozyten voraussetzt (105).

GNANADURAI (51) beschrieb ebenfalls die vermehrte Freisetzung von drei lysosomalen Enzymen (N-acetyl- β -glucosaminidase, β -glucuronidase, Lysozym) nach cardiopulmonalem Bypass, konnte aber die PMN-Leukozyten der Lungenkapillaren nicht eindeutig als deren Ursprung identifizieren. In Abhängigkeit von der Dauer des cardiopulmonalen Bypass fand ANYANWU degenerative Veränderungen, vermehrte Syntheseaktivität und erhöhte sekretorische Leistung der granulären Alveozyten nach der ECC (2).

Hypoperfusion und Hypoventilation der Lunge während des Bypass führen nach Ansicht von WILSON et al. (151) über die Enzymfreisetzung aus PMN-Leukozyten zu Lungenveränderungen wie bei hämorrhagischem Schock. Die Stimulation dieser neutrophilen Granulozyten führt zur Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren; beim Kontakt mit opsonierten Bakterien oder Immunkomplexen werden die neutralen Proteasen Kollagenase, Elastase und Kathepsin G, Säurehydrolasen, Lysozym und Myeloperoxidase aus den Lysosomen entleert.

Darüber hinaus entstehen bei der Phagozytose Endoperoxide, Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene. Unabhängig von der Enzymsekretion ist die oxidative Reaktion der stimulierten Neutrophilen: Durch die Umwandlung molekularen Sauerstoffs entstehen gewebstoxische freie Radikale wie das Superoxidanion, das Hydroxylradikal, das "oxygen singlet" sowie Hydroperoxid. Diese hochreaktiven Agentien werden im Leukozyten mit Hilfe von Quinonen, Cytochrom Typ B und einer Oxidase gebil-

det und ca. 20 bis 60 Sekunden nach der Membranstimulation sezerniert (149).

Dabei bilden vor allem Hydrogenperoxid und Superoxid die chemische Basis der pulmonalen Sauerstofftoxizität, die sich in Kapillarendothelschäden, Flüssigkeitstranssudation, Bildung hyaliner Membranen, Pneumonie und Hämorrhagie manifestiert (117).

Normalerweise werden intrazelluläre Strukturen vor den Wirkungen dieser freien Radikale vor allem durch die beiden Enzyme Superoxid-Dismutase (SOD) und Katalase geschützt (149). Bei der experimentellen Zerstörung menschlicher Endothelzell-Kulturen durch PMA-stimulierte Neutrophile wurde H_2O_2 als zytotoxischer Mediator identifiziert, der durch Katalase hemmbar war (148).

Tierexperimentell ließ sich auch die Schutzwirkung gesteigerter SOD-Aktivität gegen Superoxid-vermittelte Sauerstofftoxizität nachweisen (26). Werden die PMN-Leukozyten jedoch für längere Zeit experimentell einer F_2O_2 von 0,85 ausgesetzt, ist die O_2 -induzierte SOD-Aktivität gesättigt; der Superoxid-Überschuß inaktiviert die Enzyme Katalase und Gluthation-Peroxidase, so daß weniger H_2O_2 abgebaut wird (109).

H_2O_2 inaktiviert schließlich die SOD durch De-struktion eines Histidin-Restes (14).

Hyperoxische Phasen während des cardiopulmonalen Bypass könnten so den primären enzymatischen Schutzmechanismus gegen die Sauerstofftoxizität ausschalten. Die Freisetzung lysosomaler Enzyme und die Bildung toxischer Sauerstoffmetaboliten werden durch Ligand-Rezeptor-Interaktionen an der Zelloberfläche stimulierter PMN-Leu-

kozyten vermittelt. Zu den Stimuli, die die Neutrophilen zu ihrer sekretorischen und oxidativen Antwort aktivieren, zählen neben Immunkomplexen, aggregierten Immunglobulinen und bakteriellen Peptiden auch Komponenten des Komplement-Systems (148, 149).

Als Mediatoren von Entzündungs- und Opsonierungsreaktionen spielen die Proteine des Komplementsystems eine wichtige Rolle; die vasoaktiven Anaphylatoxine C3a, C4a und C5a erhöhen die Gefäßpermeabilität und führen zu Histaminfreisetzung und Kontraktion der glatten Muskulatur (65).

Für die Komponente C5a, einen potenten chemotaktischen Faktor, der eine Leukoembolisation verursachen kann, besitzen die PMN-Leukozyten spezifische Bindungsstellen (73, 67).

Der Zusammenhang zwischen intravaskulärer Komplementaktivierung und akuter Lungenschädigung wurde von TILL untersucht. Er konnte im Tierexperiment zeigen, daß die Aktivierung des Komplementsystems mit Cobra Venom Faktor (CVF) zu einer vermehrten C5a-assoziierten Chemotaxis mit Aggregation und intrapulmonaler Sequestration von Neutrophilen führt. Da die von ihm beobachteten Lungengefäßschädigungen durch SOD und Katalase hemmbar waren, führte er sie auf die Freisetzung toxischer O_2^- -Metaboliten aus Komplement-aktivierten Neutrophilen zurück (137).

Um den Mechanismus der Lungenschädigung durch diese kombinierte Wirkung von aktiviertem Komplement und Granulozyten zu prüfen, ließ JACOB C5a-aktivierte Granulozyten auf Kulturen menschlicher Endothelzellen einwirken; auch hier wurde die Freisetzung von O_2^- und H_2O_2

sowie die protektive Wirkung von SOD und Katalase nachgewiesen (67).

Die klinische Bedeutung der Komplement-induzierten Granulozyten-Aggregation zeigte sich zunächst bei der Untersuchung pulmonaler Komplikationen bei Hämodialyse. Die 1968 erstmals beschriebene Neutropenie zu Dialysebeginn (69) sowie die folgende Lungenendothelschädigung mit proteinreichem Ödem wird durch eine Komplement-vermittelte pulmonale Leukostase verursacht; die Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg kommt dabei durch den Kontakt von Plasma mit der Zellophan-Membran des Dialysegerätes zustande.

Auch in einem In-vitro-Modell dieses Phänomens zeigte sich C5a als Haupteffektor dieser durch O_2 -Radikale aus PMN-Leukozyten vermittelten Zytotoxizität (67, 25, 114).

Neben Polysacchariden und den erwähnten Zellophan-Membranen führen auch andere Materialien, wie z.B. die Nylonfasern bei der Plasmapherese und die Silicon-Polymeren in Membranoxygenatoren zur Aktivierung des alternativen Komplement-Weges, pulmonaler Leukostase und Dysfunktion (67).

1972 beobachtete PARKER eine Verminderung von Serumkomplement CH_{50} und Immunglobulinen nach cardiopulmonalem Bypass (98); während der dieses Ergebnis als echte Komplement-Aktivierung durch IgG-Aggregate deutete, interpretierten BORALESSA et al. den Konzentrationsabfall von CH_{50} , C3 und C4 wegen des fehlenden Anstiegs von C3d und des Ausbleibens klinischer Komplikationen als eher unspezifischen Dilutionseffekt (10).

COLLETT dagegen konnte einen Anstieg der Komplement-Fragmente Ba und C3d sowie eine Neutropenie nach ECC nachweisen; er vermutete sowohl eine Aktivierung des klassischen Komplementweges durch Immunglobulin-Aggregate oder CRP/Protamin-Komplexe als auch des alternativen Weges durch die ECC-Polymere und sah darin einen Schlüsselfaktor für ein Multi-Organversagen und besonders das "postperfusion syndrome" nach cardiopulmonalem Bypass (23).

Eine regelmäßige C3-Konversion während des cardiopulmonalen Bypass wurde auch von HASLAM beobachtet, wobei er Plasmin, Heparin, Protamin, IgM und IgA als mögliche Komplement-Aktivatoren ansah (56).

Daß Interaktionen von Polyanionen, wie z.B. Heparin und Polykationen, wie z.B. Protamin, den klassischen Komplementweg aktivieren und möglicherweise Entzündungsreaktionen einleiten, wurde von RENT demonstriert (108).

KIRKLIN beschrieb kardiale, pulmonale, renale und hämatologische Funktionsstörungen nach cardiopulmonalem Bypass in Korrelation mit der Bildung der Komplement-Spaltprodukte C3a und C5a (73); auch CHENOWETH zeigte die Bedeutung der Anaphylatoxine C3a und C5a bei der Pathogenese des "post-pump syndrome" (17).

Eine Kapillar-Endothelschädigung der Lunge durch toxische Sauerstoffradikale bei pulmonaler Leukostase gilt heute als führender pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer ARDS; dabei zeichnen sich nicht nur die häufigsten, zum ARDS führenden Erkrankungen wie Sepsis, Pankreatitis und Trauma, durch eine massive Komplement-Aktivierung aus, sondern eine C5a-stimulier-

te PMN-Aggregation gilt als früher gemeinsamer pathogenetischer Faktor eines ARDS bei verschiedenen Grunderkrankungen. Die Erhöhung der Alveolar-Kapillarpermeabilität durch C5a in Zusammenwirken mit Neutrophilen wurde durch HOSEA in einem ARDS-Modell tierexperimentell bestätigt (128, 127, 42, 55, 65).

So gleicht die "postperfusion lung" nach ECC nicht nur klinisch einem ARDS, sondern es läßt sich auch die gleiche wahrscheinliche pathogenetische Kausalkette aufzeigen:

Durch die während cardiopulmonalem Bypass ebenso wie zu Beginn eines ARDS beschriebene Aktivierung des Komplement-Fragmentes C5a, eines potenten chemotaktischen Faktors, steigt die metabolische Aktivität der aggregierten PMN-Leukozyten; der in der Chemilumineszenz nachweisbare "respiratory burst" führt dabei zur Frei-

setzung toxischer Sauerstoffmetabolite und nachfolgender Endothelzellschädigung (156).

Ein aktueller Fallbericht von BOUSSEAU über ein letal endendes ARDS nach ECC bestätigt die Pathogenese dieser Komplikation durch Komplementaktivierung und erinnert daran, daß eine akute respiratorische Insuffizienz nach ECC eine zwar seltene, aber nicht völlig verschwundene und immer noch potentiell lebensbedrohende Komplikation nach cardiopulmonalem Bypass darstellt (11).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Um die Auswirkungen der hypothermen extrakorporalen Zirkulation auf pulmonalen Gasaustausch, pulmonale und systemische Hämodynamik sowie nichtrespiratorische Enzymfunktionen der Lunge prä-, intra- und postoperativ zu prüfen, wurden 29 Patienten überwiegend mit koronarer Herzerkrankung vom Beginn der Narkoseeinleitung bis 48 Stunden nach Operationsende beobachtet. Die ECC bei einer Temperatur von 28° C dauerte durchschnittlich 77 ± 34 Minuten.

Untersucht wurden: Arterielle Blutgaswerte, venöse Plasmakonzentrationen von Angiotensin-converting enzyme (ACE), HMW-, LMW- und Gesamt-Kininogen sowie systemarterieller Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD und Herzzeitvolumen, außerdem Pulmonalarteriendruck und pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP).

Gegenüber den Daten des Gesamtkollektivs differenziert wurden die diagnostischen Parameter von Patienten mit Membranoxygenator (Gruppe A, n = 7), Bubbleoxygenator (Gruppe B, n = 22) und einer Bypasszeit über 90 Minuten (Gruppe C, n = 8).

Parallel zum Abfall der Gesamteiweiß-Konzentration sanken die Kininogen- und ACE-Spiegel während der ECC; 24 Stunden postoperativ kam es bei ansteigender Gesamteiweiß-Konzentration zu einer erneuten Verminderung des ACE und beider Kininogenfraktionen. Nach deutlicher Hyperoxie und geringer Hypokapnie bei gleichzeitig leichter metabolischer Azidose zu Beginn und während der ECC ist postoperativ eine ausgeprägte metabolische Alkalose bei gering vermindertem O_2 -Partialdruck zu beobachten.

Bei weitgehend unverändertem ZVD ist die Herzfrequenz nach ECC deutlich erhöht, arterieller Blutdruck und Herzzeitvolumen sind leicht erniedrigt. Systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand zeigen keine signifikante Veränderung.

Pulmonalarteriendruck und PCWP liegen nach einem vorübergehenden Anstieg bei Narkosebeginn nach Beendigung der ECC unter den Ausgangswerten. Somit weist die pulmonale Hämodynamik des untersuchten Patientengutes keine Kriterien einer respiratorischen Insuffizienz auf.

Die Auswirkungen der ECC auf die systemische Hämodynamik zeigen sich in einer verminderten ventrikulären Auswurfleistung, nicht jedoch in einem manifesten "low-output-syndrome" oder einer "post-bypass hypertension". Ausgeprägt war der HZV-Abfall lediglich bei prolongierter Bypasszeit, während sich zwischen Membran- und Bubbleoxygenator hinsichtlich Hämodynamik, Enzymfunktion und Blutgasanalyse keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Obwohl die sofort nach ECC-Ende pathologisch erhöhte $AaDO_2$ sich rasch normalisierte, machte der aufgrund von Alkalose und Hypokapnie erhöhte Gesamt- O_2 -Verbrauch eine routinemäßige postoperative Respiratortherapie erforderlich. Die über einen reinen Hämodilutionseffekt hinausgehende Verminderung des ACE-Serumspiegels deutet auf eine pulmonale Kapillarendothelschädigung während der ECC hin, ohne daß jedoch aus erniedrigter ACE-Aktivität und vermehrtem Kininogen-Verbrauch auf eine vermehrte Kinin-Freisetzung geschlossen werden kann.

Eine Kinin-induzierte respiratorische Insuffizienz konnte bei unserem Patientengut nicht beobachtet wer-

den. Für diese selten auftretende "postperfusion lung" nach extrakorporaler Zirkulation scheint vor allem eine Komplement-vermittelte Freisetzung toxischer Sauerstoffmetaboliten aus aggregierten PMN-Leukozyten verantwortlich zu sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Anyanwu E., H. Dittrich, R. Giesecking, H.-J. Enders: Ultrastructural changes in the human lung following cardiopulmonary bypass. Basic Res. Cardiol. 77, 309-322 (1982)
- 2) Anyanwu E., R. Giesecking, H. Dittrich, F. Klinke, H.-J. Enders: Das Verhalten der granulären Alveozyten bei chronischer Lungenstauung, Lungenfibrose und nach extrakorporaler Zirkulation. Anaesthesist (1981) 30: 481-488
- 3) Asada S., M. Yamaguchi: Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Chest 59; 5: 478-483, 1971
- 4) Ashutosh K., J.F.H. Keighley: Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. Thorax (1976), 31, 552-557
- 5) Bedrossian C.W.M., J. Woo, W.C. Miller, D.C. Cannon: Decreased angiotensin-converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 70: 244-247, 1978
- 6) Beer R., G.C. Loeschke: Veränderungen der Lungenfunktion nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Anaesthesist 12; 10: 306-308, 1962
- 7) Benzer H., R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer (Hrsg.): Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982)

- 8) Berry H.E. et al.: The generation of kinins in the blood of dogs during hypotension due to haemorrhage. Clin. Sci. 1970, 39: 349
- 9) Bolanowski P.J.P., J. Bauer, G. Machiedo, W.E. Neville: Prostaglandin influence on pulmonary intravascular leukocytic aggregation during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73; 2: 221-224, 177
- 10) Boralessa H., J.A. Shifferli, F. Zaimi, E. Watts, J.G. Whitwam, A.J. Rees: Perioperative changes in complement associated with cardiopulmonary bypass. Br. J. Anaesth. (1982), 54, 1047-1052
- 11) Bousseau D., S. Dunica, P. Coriat, A. Chollet, M. Wassef, A. Piwnica, E. Echter: Hypoxémie mortelle après circulation extra-corporelle pour pontage aorto-coronarien. Presse Méd. 1985, 14: 475-477
- 12) Boyd K.D., St.J. Thomas, J. Gold, A.D. Boyd: A prospective study of complications of pulmonary artery catheterizations in 500 consecutive patients. Chest 84, 3: 245-249, 1983
- 13) Braun S.R., M.L. Birnbaum, P.S. Chopra: Pre- and postoperative pulmonary function abnormalities in coronary artery revascularization surgery. Chest 73, 3: 316-320, 1978
- 14) Bray C.R., S.A. Cockle, E.M. Fielden, P.B. Roberts, G. Rotilio, L. Calabrese: Reduction and inactivation of superoxide dismutase by hydrogen peroxide. Biochem. J. (1974), 139, 43-48

- 15) Byrick R.J., W.H. Noble: Postperfusion lung syndrome. Comparison of Travenol bubble and membrane oxygenators. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76; 5: 685-693, 1978
- 16) Casey L., et al.: Decreased angiotensin-converting enzyme in adult respiratory distress syndrome associated with sepsis. Crit. Care Med. 1981; 9: 651
- 17) Chenoweth D.E., S.W. Cooper, T.E. Hugli, R.W. Stewart, E.H. Blackstone, J.W. Kirklin: Complement activation during cardiopulmonary bypass. N.Engl. J. Med. 1981; 304: 497-503
- 18) Claremont D.J., M.A. Branthwaite: Metabolic indices of pulmonary damage. Anaesthesia 1980; 35: 863-868
- 19) Clark R.E., R.A. Beauchamp, R.A. Magrath, J.D. Brooks, T.B. Ferguson, C.S. Weldon: Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 655-666, 1979
- 20) Clement A.J.: The physiological background of and apparatus used for extracorporeal circulation. Brit. J. Anaesth. (1971), 43; 233-243
- 21) Clowes G.H.A. jr., et al.: An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. J. Thorac. Surg. 1956; 32: 630
- 22) Clowes G.H.A. jr.: Acid-base balance during and after cardiopulmonary bypass procedures. Am.J.

Cardiol., 1963 Nvo., 671-677

- 23) Collett B., A. Alhaq, N.B. Abdullah, L. Korjtsas, R.J. Ware, N.J. Dodd, E. Alimo, J. Ponte, D. Vergani: Pathways to complement activation during cardiopulmonary bypass. Brit. Med. J. 289; 1251-1254 (1984)
- 24) Colman R.W., J.W. Mason, S. Sherry: The kallikreinogen-kallikrein enzyme system of human plasma. Ann. Int. Med. 71; 4: 763-773 (1969)
- 25) Craddock P.R., J. Fehr, K.L. Brigham, R.S. Kronenberg, H.S. Jacob: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N.Engl. J. Med. 296; 769-774, 1977
- 26) Crapo J.D., D.F. Tierney: Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. Am.J. Physiol. 226 (6): 1401-1407, 1974
- 27) Creech O., C.W. Pearce: Physiologic considerations in cardiopulmonary bypass. Surg. Clin. North. Am. 1965; 45: 289
- 28) Das M., J.L. Hartley, R.L. Soffers: Serum angiotensin-converting enzyme. J.Biol.Chem. 252(4): 1316-1319, 1977
- 29) Deklerk J., H. Benzer, W. Haider, G. Pauser, F. Stellwag: Beeinflussung des Kininogen-Kininsystems durch einen Kallikreinhemmer bei Operationen am offenen Herzen in extrakorporaler Zirkulation. Anaesthesist 26, 639-643 (1977)

- 30) Deutsch E., B. Dragosics, H. Kopsa, Ch. Mannhalter, H. Rainer: Prekallikrein, HMW-kininogen and factor XII in various disease states. *Thromb. Res.* 31: 351-364, 1983
- 31) Dittman B., R. Wimmer, R. Mindermann, K. Ohlsson: The effect of human granulocyte proteinases on kininogens. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1979; 120B: 297-304
- 32) Dobuler K.J., J.D. Catravas, C.N. Gillis: Early detection of oxygen-induced lung injury in conscious rabbits. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1982; 126: 534-539
- 33) Dorer F.E., J.R. Kahn, K.E. Lentz, M. Levine, L.T. Skeggs: Hydrolysis of bradykinin by angiotensin-converting enzyme. *Circ.Res.* 34: 824-827, 1974
- 34) Dunn J., M.M. Kirsh, J. Harness, M. Carroll, J. Straker, H. Sloan: Hemodynamic, metabolic, and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 68 (1): 138-147, 1974
- 35) English T.A.H., S. Digerness, J.W. Kirklin: Changes in colloid osmotic pressure during and shortly after open intracardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 61 (3): 338-341, 1971
- 36) Estafanous F.G., et al.: Systemic hypertension following myocardial revascularization. *Am.Heart J.* 1973; 85: 732-738
- 37) Favre L., M.B. Vallotton, A.F. Muller: Relationship between plasma concentrations of angiotensin

I, angiotensin II and plasma renin activity during cardio-pulmonary bypass in man. Europ.J.Clin. Invest. 4; 135-140, 1974

- 38) Faymonville M.E., R. Larbuisson, M. Radermecker, R. Limet, J. Fourny, M. Lamy: Activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pendant la circulation extracorporelle chez l'homme. C.R. Soc.Biol. 1983; 177: 252-258
- 39) Fisher A., P. Foex, P.H. Emerson, J.H. Darley, L.A. Rauscher: Oxygen availability during hypothermic cardiopulmonary bypass. Crit.Care Med. 5 (3), 154-158, 1977
- 40) Forrester J.S., W. Ganz, G. Diamond, T. McHugh, D.W. Chonette, H.J.C. Swan: Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. Am.H.J. 83, 3: 306-311; 1972
- 41) Fouad F.M., F.G. Estafanous, R.C. Tarazi: Hemodynamics of postmyocardial revascularization hypertension. Am.J.Cardiol. 41: 564-569, 1978
- 42) Fourrier F., C. Chopin, B. Wallaert, P. Wattre, J. Mangalaboyi, A. Durocher, D. Dubois, F. Wattel: Angiotensin-converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome. Chest 83(4): 593-597, 1983
- 43) Fresenius, Dr. E., KG; Wissenschaftliche Abteilung (Hrsg.): Infusionstherapie und klinische Ernährung. Bad Homburg (1980)
- 44) Ganz W., R. Donoso, H.S. Marcus, J.D. Forrester,

- H.J.C. Swan: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am.J. Cardiol. 27: 392-396, 1971
- 45) Gattiker R., R. Pescia: Kardiopulmonale Komplikationen, Beatmungsdauer und arterielle Sauerstoffspannung nach Operationen am offenen Herzen. Herz 3: 191-197, 1978
- 46) Ghia J., N.B. Andersen: Pulmonary function and cardiopulmonary bypass. JAMA 212 (4): 593-597, 1970
- 47) Gillis C.N., L.H. Cronau, N.M. Greene, G.L. Hammond: Removal of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine from the pulmonary vascular space of man: Influence of cardiopulmonary bypass and pulmonary arterial pressure on these processes. Surgery 76 (4): 608-616, 1974
- 48) Gillis C.N., N.M. Greene, L.H. Cronau, G.L. Hammond: Pulmonary extraction of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man. Circ.Res. 30: 666-674, 1972
- 49) Gillis C.N., J.A. Roth: Pulmonary disposition of circulating vasoactive hormones. Biochem. Pharmacol. 25: 2547-2553 (1976)
- 50) Gillis C.N.: Metabolism of vasoactive hormones by lung. Anesthesiology 39 (6): 626-632, 1973
- 51) Gnanadurai T.V., M.A. Branthwaite, J.F. Colbeck, E. Welman: Lysosomal enzyme release from the lungs

after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1978, 33: 227-231

- 52) Gordon R.J., M. Ravin, R.E. Rawitscher, G.R. Dai-coff: Changes in arterial pressure, viscosity, and resistance during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975, 69 (4): 552-561
- 53) Gray T.C., J.F. Nunn, J.E. Utting (editors): *General Anaesthesia*. 4. ed., vol. 2. Butterworths (London)
- 54) Hamer Ph., J. von der Emde, G. Siegel: Verlaufs-untersuchungen über arterielle, kapillare und ve-nöse Blutgase und über den Säure-Basen-Haushalt vor, während und nach Herzoperationen. *Prakt. An-ästh.* 9: 375-386 (1974)
- 55) Hammerschmidt D.E., L.D. Hudson, L.J. Weaver, P.R. Craddock, H.S. Jacob: Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult re-spiratory distress syndrome. *Lancet*, May 3, 1980; 947-949
- 56) Haslam P.L., P.J. Townsend, M.A. Branthwaite: Com-plement activation during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980, 35: 22-26
- 57) Heberer G., W. Köle, H. Tscherne (Hrsg.): *Chirur-gie*. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York (1980)
- 58) Heck I., G. Hack, R. Wickenhöfer: Das Renin-Angio-tensin-System unter extrakorporaler Zirkulation

während Herzklappenoperationen. Anaesthesist
(1983) 32: 392-394

- 59) Hempelmann G., W. Hempelmann, K.H. Leitz: Untersuchungen zur Oxygenierung während extrakorporaler Zirkulation. Anästhesist 23: 122-128 (1974)
- 60) Hewson J.R.: Perfusion characteristics during cardiopulmonary bypass and subsequent changes in alveolar-arterial oxygen tension gradients. Anesth. Analg. 57: 298-302, 1978
- 61) Hickey R.F., P.F. Hoar: Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 86: 903-906, 1983
- 62) Hicks G.L., H.H.J. Zwart, R.A. DeWall: Membrane versus bubble oxygenators. A prospective study in 52 patients. J. Cardiovasc.Surg. 20: 609, 1979
- 63) Hollinger M.A., S.N. Giri, S. Patwell, J.E. Zukerman, A. Gorin, G. Parsons: Effect of acute lung injury on angiotensin converting enzyme in serum, lung lavage, and effusate. Am.Rev.Respir.Dis. 121: 373-376, 1980
- 64) Hollinger M.A.: Serum angiotensin-converting enzyme. Status report on its diagnostic significance in pulmonary disease. Chest 83 (4): 589-590, 1983
- 65) Hosea S., E. Brown, C. Hammer, M. Frank: Role of complement activation in a model of adult respiratory distress syndrome. J.Clin.Invest. 66: 375-382, 1980

- 66) Huggins C.G., R.J. Corcoran, J.S. Gordon, H.W. Henry, J.P. John: Kinetics of the plasma and lung angiotensin I converting enzymes. *Circ.Res.* 1970, 26+27 suppl. I, 193-1108
- 67) Jacob H.S., P.R. Craddock, D.E. Hammerschmidt, C.F. Moldow: Complement-induced granulocyte aggregation. *N.Engl.J.Med.* 302 (14): 789-794, 1980
- 68) Johnson A.R., E.G. Erdös: Metabolism of vasoactive peptides by human endothelial cells in culture. *J.Clin.Invest.* 59: 684-695, 1977
- 69) Kaplow L.S., et al.: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 1968; 203: 1135-1137
- 70) Kellermeyer R.W., R.C. Graham: Kinins- possible physiologic and pathologic roles in man. *N.Engl.J. Med.* 279 (14): 754-759
- 71) Kellermeyer R.W., R.C. Graham: Kinins - possible physiologic and pathologic roles in man (concluded). *N.Engl.J.Med.* 279 (16): 859-866, 1968
- 72) Kerbiriou-Nabias, D.M., F.O. Garcia, M.-J. Larrieu: Radio-immunoassays of human high and low molecular weight kininogens in plasmas and platelets. *Brit.J.Haematol.* 1984; 56: 273-286
- 73) Kirklin J.K., S. Westaby, E.H. Blackstone, J.W. Kirklin, D.E. Chenoweth, A.D. Pacifico: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 86: 845-857, 1983

- 74) Klancke K.A., M.E. Assey, J.M. Kratz, F.A. Crawford: Postoperative pulmonary edema in postcoronary artery bypass graft patients. Chest 84(5): 529-534, 1983
- 75) Kokubu T., E. Ueda, T. Joh, K. Nishimura: Purification and properties of angiotensin I- converting enzyme in human lung and its role on the metabolism of vasoactive peptides in pulmonary circulation. Adv.Exp.Med.Biol. 1979; 120B: 467-475
- 76) Lange H.W., C.A. Galliani, J.E. Edwards: Local complications associated with indwelling Swan-Ganz catheters: Autopsy study of 36 cases. Am.J.Cardiol. 52: 1108-1111 (1983)
- 77) Lawin P. (Hrsg.): Praxis der Intensivbehandlung. G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1981 (4. Aufl.)
- 78) Lesage A.M., H. Tsuchioka, W.G. Young, W.C. Sealy: Pathogenesis of pulmonary damage during extracorporeal perfusion. Arch.Surg. 93: 1002-1008 (1966)
- 79) Levine B.W., R.C. Talamo, H. Kazemi: Action and metabolism of bradykinin in dog lung. J.Appl. Physiol. 34(6): 821-826, 1973
- 80) Liebler J., A.B. Gorin: Serum angiotensin converting enzyme (SACE) levels during cardiopulmonary bypass. Fed.Proc. 1982; 41: 8650 (abstr.)
- 81) Llamas R., H.J. Forthman: Respiratory distress syndrome in the adult after cardiopulmonary bypass. JAMA 225 (10), 1973, 1183-1186

- 82) Lloyd T.C., jr.: Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J.Appl.Physiol. 21(2): 358-364, 1966
- 83) Loeschke G.C., R. Beer, H.G. Borst, R. Eder: Säuren-Basen-Gleichgewicht bei Kombination von extrakorporaler Zirkulation und Hypothermie. Anästhesist 11(3): 91-94, 1962
- 84) Lutz H.: Anaesthesiologische Praxis. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1984
- 85) Maier M., K.F. Austen, J. Spragg: Kinetic analysis of the interaction of human tissue kallikrein with single-chain human high and low molecular weight kininogens. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80: 3928-3932 (1983)
- 86) McConn R., G.L. Haberland, J.C. Frölich: The kallikrein-kinin system in circulatory and metabolic homeostasis. World.J.Surg. 5: 639-651, 1981
- 87) Minnear F.L., C.M. Kivlen, A.B. Malik: Effect of bradykinin on lung vascular permeability in sheep. J.Appl.Physiol. 55 (4): 1079-1084 (1983)
- 88) Morr-Strathmann U., W. Tillmann: Grundlagen des invasiven Kreislaufmonitoring. Deutsche Abbott GmbH, Wiesbaden (1984)
- 89) Nadjmabadi M.H., H. Rastan, M.T. Saidi, E. Aftandelian: Hämodynamische Veränderungen nach akuter intraoperativer Hämodilution bei offener Herzchirurgie. Anaesthesist 1978, 27: 364-369

- 90) Nagaoka H., M. Katori: Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in open heart surgery. *Circulation* 52: 325-332, 1975
- 91) Nemes C., M. Niemer, G. Noack (Hrsg.): *Datenbuch Anästhesiologie*. G. Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1982)
- 92) Neville W.E., A. Kontaxis, T. Gavin, G.H.A. Clowes: Postperfusion pulmonary vasculitis. *Arch. Surg.* 86: 126-137, 1963
- 93) Ng K.K.F., J.R. Vane: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 216: 762-766, 1967
- 94) Oparil S., G.W. Tregear, T. Koerner, B.A. Barnes, E. Haber: Mechanism of pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in the dog. *Circ. Res.* 29: 682-690, 1971
- 95) Pacifico A.D., S. Digerness, J.W. Kirklin: Acute alterations of body composition after open, intracardiac operations. *Circulation* 41, 331-341, 1970
- 96) Pang L.M., H.M. O'Brodovich, R.B. Mellins, S.A. Stalcup: Bradykinin-induced increase in pulmonary vascular permeability in hypoxic sheep. *J. Appl. Physiol.* 52(2): 370-375, 1982
- 97) Pang L.M., S.A. Stalcup, J.S. Lipset, C.J. Hayes, F.O. Bowman, R.B. Mellins: Increased circulating bradykinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children. *Circulation* 60(7): 1503-1507 (1979)

- 98) Parker D.J., J.W. Cantrell, R.B. Karp, R.M. Stroud, S.B. Digerness: Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery* 71(6): 824-827, 1972
- 99) Philbin D.M., F.H. Levine, C.W. Emerson, M.J. Buckley, C.H. Coggins, J. Moss, E. Slater: The renin-catecholamine vasopressin response to cardiopulmonary bypass with pulsatile flow. *Circulation*, Vols. 59+60, Supp. II, 1979
- 100) Pitt B.R.: Metabolic functions of the lung and systemic vasoregulation. *Fed.Proc.* 43: 2574-2577; 1984
- 101) Pitt B.R., C.N. Gillis, G.L. Hammond: Depression of pulmonary metabolic function by cardiopulmonary bypass procedures increases levels of circulating norepinephrine. *Ann.Thorac.Surg.* 38(5): 508-513, 1984
- 102) Pranger, R.L., P.H. Mook, J.M. Elstrodt, M. Kessler, D.W. Lübbers, Ch.R.H. Wildevur: Improved tissue perfusion (pO₂ histograms) in extracorporeal circulation using membrane instead of bubble oxygenators. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 79: 513-522, 1980
- 103) Putnam E.A., J.M. Manners: Vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 38: 635-643, 1983
- 104) Ramos-Marquez, M., M. Rothlin, A.A. Bühlmann: Zur Letalität und Häufigkeit schwerer respiratorischer Störungen nach Herzoperationen mit extrakorporealer

- tem Kreislauf. Bas.Res.Cardiol. 69 (6): 543-572, 1973.
- 105) Ratliff N.B., W.G. Young Jr., D.B. Hackel, E. Mikat, J.W. Wilson: Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. J.Thorac.Cardiovasc. Surg. 65 (3): 425-432, 1973
- 106) Redl H., G. Schlag: Das "Lung Converting Enzym" als möglicher Zellmarker in Verbindung mit strukturellen Veränderungen der Lunge im hypovolämisch-traumatischen Schock. Anaesthesist 29: 552-558, 1980
- 107) Regoli D., J. Barabé: Pharmacology of bradykinin and related kinins. Pharmacol.Rev. 32(1): 1-46, 1980.
- 108) Rent R., N. Ertel, R. Eisenstein, H. Gewurz: Complement activation by interaction of polyanions and polycations. J.Immunol. 114: 1(1): 120-124, 1975
- 109) Rister M., R.L. Baehner: The alteration of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and NAD(P)H cytochrome c reductase in guinea pig polymorphonuclear leukocytes and alveolar macrophages during hyperoxia. J.Clin.Invest. 58: 1174-1184 (1976)
- 110) Rühle K.-H., A. Schuster, W. Vogel, G. Kaufmann, J. Fischer, W. Wenz, K. Wiemers, H. Matthys: Spätersuchen der Lungenfunktion bei Patienten mit Schocklunge. Prax.Klin.Pneumol. 37 (1983): 173-178

- 111) Ryan J.W., U.S. Ryan: Pulmonary endothelial cells. Fed.Proc. 36 (13): 2683-2691, 1977
- 112) Ryan J.W., U.S. Ryan, D.R. Schultz, C. Whitaker, A. Chung: Subcellular localization of pulmonary angiotensin-converting enzyme (kininase II). Biochem.J. (1975) 146: 497-499
- 113) Ryan J.W., A. Chung, C. Ammons, M.L. Carlton: A simple radioassay for angiotensin-converting enzyme. Biochem.J. (1977) 167, 501-504
- 114) Sacks T., C.F. Moldow, P.R. Craddock, T.K. Bowers, H.S. Jacob: Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. J.Clin.Invest. 1978, 61: 1161-1167
- 115) Sade R.M., D.M. Bartles, J.P. Dearing, L.J. Campbell, C.B. Loadholt: A prospective randomized study of membrane versus bubble oxygenators in children. Ann.Thorac.Surg. 29(6): 502-511, 1980
- 116) Said S.I.: The lung as a metabolic organ. N.Engl. J.Med. 279(24): 1330-1334, 1968
- 117) Saltzman H.A., I. Fridovich: Oxygen toxicity. Introduction to a protective enzyme: Superoxide dismutase. Circulation 48: 921-923, 1973
- 118) Sanchez de León R., J.L. Paterson, M.K. Sykes: Changes in colloid osmotic pressure and plasma albumin concentration associated with extracorporeal circulation. Br.J.Anaesth. (1982),54: 465-473
- 119) Schreiner-Hecheltjen J.: Der Einfluß der arteriell-

len Kohlensäurespannung und des arteriellen pH-Wertes auf den Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus während der extrakorporalen Zirkulation. Anaesthesist 29: 300-310, 1980

- 120) Seidel G., C. Meyer-Burgdorff, E. Habel: Liberation of kinins during extracorporeal circulation? Experientia 1972 28/10: 1193-1194
- 121) Silverstein E., J. Friedland, C. Setton: Angiotensin converting enzyme: Induction in rabbit alveolar macrophages and human monocytes in culture. Adv.Exp.Med.Biol. 1979 121 A: 149-156
- 122) Skeggs L.T., et al.: The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. J.Exp.Med. 1956; 103: 295
- 123) Sobonya R.E., J. Kleinerman, F. Primiano, E.H. Chester: Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass: Short-term effects on granular pneumocytes. Chest 61 (2): 154-158, 1972
- 124) Soffer, R.L., et al.: Angiotensin-converting enzyme and the regulation of vasoactive peptides. Ann.Rev.Biochem. 1976; 45: 73-94
- 125) Stalcup S.A., J.S. Lipset, P.M. Legant, P.J. Leuenberger, R.B. Mellins: Inhibition of converting enzyme activity by acute hypoxia in dogs. J.Appl.Physiol.46 (2): 227-234, 1979
- 126) Stanley P., P. Biron: Pressor response to angiotensin I during cardio-pulmonary bypass. Experientia 25/1: 46-47, 1969

- 127) Steppling H., S. Braun, M. Nink: Angiotensin-converting enzyme by Adult respiratory distress syndrome. Schweiz.med.Wschr. 115: 202-205 (1985)
- 128) Steppling H., S. Braun, V. Schulz: Der Stellenwert der ACE-Serumaktivität als prognostischer Parameter bei akutem Lungenversagen (ARDS). Prax.Klin. Pneumol. 38 (1984): 140-144
- 129) Studdy P.R., R. Lapworth, R. Bird: Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance - a review. J.Clin.Pathol. 1983; 36: 938-947
- 130) Swan H.J.C., W. Ganz, J. Forrester, H. Marcus, G. Diamond, D. Chonette: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed ballon-tipped catheter. N.Engl.J.Med. 283(9): 447-451, 1970
- 131) Sykes M.K., B. Robinson, D.G. Melrose, R. Nahas: Pulmonary changes after extracorporeal circulation in dogs. Brit.J.Anaesth. (1966), 38: 432-445
- 132) Szidon P., N. Bairey, S. Oparil: Effect of acute hypoxia on the pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in dogs. Circ.Res. 46: 221-226, 1980
- 133) Tabak C., J. Eugene, E.A. Stemmer: Erythrocyte survival following extracorporeal circulation. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 81: 30-33, 1981
- 134) Taylor K.M., W.H. Bain, M. Russell, J.J. Brannan, I.J. Morton: Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and non-

- pulsetile cardiopulmonary bypass. Thorax 1979, 34: 594-598
- 135) Taylor M.K., I.A. Morton, J.J. Brown, W.H. Bain, P.K. Caves: Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1977, 74(6): 840-845
- 136) Taylor K.M., J.G. Casals, S.M. Mittra, J.J. Brannan, J.J. Morton: Haemodynamic effects of angiotensin converting enzyme inhibition after cardiopulmonary bypass in dogs. Cardiovasc. Res. 1980, 14: 199-205
- 137) Till G.O., K.J. Johnson, R. Kunkel, P.A. Ward: Intravascular activation of complement and acute lung injury. J.Clin.Invest. 69: 1126-1135 (1982) .
- 138) Timmes J.J., J.W. Wilson: Microcirculatory considerations in extracorporeal oxygenation. N.Y. State J.Med. 1973, 1: 2337-2346
- 139) Townsend G.E., J.E. Wynands, D.G. Whalley, P. Wong, D.R. Bevan: Role of renin-angiotensin system in cardiopulmonary bypass hypertensin. Can. Anaesth.Soc.J. 1984/31 (2): 160-165
- 140) Tucker A., E.K. Weir, R.F. Grover, J.T. Reeves: Oxygentension-dependent pulmonary vascular responses to vasoactive agents. Can.J.Physiol.Pharmacol. 55: 251-257, 1977
- 141) Turner E., U. Braun, K.-H. Leitz, O. Hilfiker: Überwachung der Gesamtsauerstoffaufnahme bei koro-

narchirurgischen Eingriffen. Anaesthesist (1982)
31: 280-286

- 142) Van den Dungen J.J.A.M., G.F. Karliczek, U. Brenken, J.N. Homan van der Heide, C.R.H. Wildevuur: Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. J.Thorac. Cardiovasc.Surg. 83: 108-116, 1982
- 143) Wallach R., R.B. Karp, J.G. Reves, S. Oparil, L.R. Smith, T.N. James: Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: A study of hemodynamic and humoral factors. Am.J.Cardiol. 1980, 46: 559-565
- 144) Watkins W.D., J. Moss, D.G. Lappas, L. Levine, M.B. Peterson: Vasoactive mediators and human cardiopulmonary bypass. Anaesthesiology 51/3 supp. S 97, 1979
- 145) Weedn R.J., J.J. Coalson, L.J. Greenfield: Effects of oxygen and ventilation on pulmonary mechanics and ultrastructure during cardiopulmonary bypass. Am.J.Surg. 1970, 120: 584-590
- 146) Weil M.H.: Measurement of cardiac output. Crit. Care Med. 5(2): 117-119
- 147) Weintraub H.D., S.F. Sullivan, J.R. Malm, F.O. Bowman, E.M. Papper: Lung function and blood-gas exchange, before and after cardiac surgery. J. Appl. Physiol. 20(3): 483-487, 1965
- 148) Weiss S.J., J. Young, A.F. LoBuglio, A. Slivka, N.F. Nimeh: Role of hydrogen peroxide in neutro-

phil-mediated destruction of cultured endothelial cells. J.Clin.Invest. 68: 714-721, 1981

- 149) Weissmann G., J.E. Smolen, H.M. Korchak: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. N.Engl.J.Med. 303 (1): 27-34, 1980
- 150) Wieggershausen B., G. Hennighausen, G. Lange: Plasma kininogen in extracorporeal circulation and the influence of a protease inhibitor from bovine lung. Experientia 1970, 26/10: 1118-1119
- 151) Wilson J.W., W.G. Young, B.J. Miller: Polymorphonuclear leukocyte alterations in lungs from patients on cardiopulmonary bypass. Fed.Proc. 1971; 30: 720 abs.
- 152) Wylie W.D., H.C. Churchill-Davidson (ed.): A practice of anaesthesia. 3rd. ed. Lloyd-Luke Ltd., London (1972)
- 153) Yamashita M., H. Ishihara, M. Kudo, A. Matsuki, T. Oyama: Plasma vasopressin response to extracorporeal circulation in children. Acta Anaesthesiol. Scand. 1984; 28: 331-333
- 154) Yong N.K., B. Eiseman, F.C. Spencer, N. Rossi: Increased pulmonary vascular resistance following prolonged pump oxygenation. J.Thorac.Cardiovasc. Surg. 49(4): 580-587, 1965
- 155) Zapol W.M., M.T. Snider: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. N.Engl.J.Med. 296(9): 476-480, 1977

- 156) Zimmerman G.A., A.D. Renzetti, H.R. Hill: Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome. Am.Rev.Respir.Dis. 1983; 127; 290-300

7. DANKSAGUNG

Diese Promotionsarbeit wurde am Institut für Anaesthesiologie der Universität München verfaßt.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Klaus Peter, dem Direktor des Instituts, für die Aufnahme im Institut für Anaesthesiologie des Klinikums Großhadern.

Besonderer Dank gebührt Herrn Priv.Do. Dr. med. Niels Franke für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Korrektur der Arbeit.

Gedankt sei außerdem Herrn Priv.Do. Dr. med. Helmut Kortmann (Chirurgische Klinik der Universität des Klinikums Großhadern, Vorstand: Prof. Dr. med. Georg Heberer) für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Labor-material.

Für die Bestimmung der Kininogen- und ACE-Serumkonzentrationen danke ich Herrn Dr. med. W. Müller-Esterl (Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München, Vorstand: Prof. Dr. med. Hans Fritz).

Allen Kolleginnen und Kollegen der Anaesthesiologischen und Herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern möchte ich für ihr Entgegenkommen und ihre Hilfsbereitschaft bei der Arbeit im Operationssaal danken.

Mein Dank gebührt auch den Mitarbeitern des Anaesthesiologischen Forschungslabors im Klinikum Großhadern, insbesondere Frau Fottner, für die Fertigstellung der Abbildungen.

8. LEBENSLAUF

Name: Ernst Wilfried Wüst
Geb.-Datum: 08.09.1958
Geb.-Ort: München
Eltern: Dr. Karl Wüst, O.Stud.Dir. i.R.
Dr. Maud Wüst, geb. Uebelein

1964 - 1968: Besuch der Volksschule Tegernsee
1968 - 1977: Besuch des Gymnasiums Tegernsee
24.06.1977: Abitur (hum.-altspr. Zweig)

1977 - 1979: Ziviler Ersatzdienst

1979 - 1985: Medizinstudium an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
1981: Ärtzl. Vorprüfung
1982: 1. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung
1984: 2. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung
1985: 3. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung

Approbation: 13. November 1985

Doktorarbeit:
1983 - 1987 am Institut für Anaesthesiologie der
Universität München, Klinikum Groß-
hadern (Vorstand: Prof.Dr.med. K. Peter)

Seit 2. Mai 1986: Assistenzarzt in der II. Med. Abteilung
des Städt. Krankenhauses München-
Bogenhausen
(Chefarzt: Prof.Dr.med. H. Kaess)

